



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---



**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“ADENOCARCINOMAS DE ÁMPULA DE VATER:  
CARACTERIZACIÓN MORFOLÓGICA E  
INMUNOFENOTÍPICA”  
2007 -2017**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
ANATOMÍA PATOLÓGICA**

**PRESENTA:  
DRA. PAULA JESÚS SÁNCHEZ SANTIAGO**

**DIRECTOR Y ASESOR DE TESIS:  
DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**AUTORIZACION DE TESIS:**

**DR. JAIME MELLADO ABREGO  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANATOMIA PATOLOGICA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**Número de registro de tesis: HJM0355/17-R**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ**

**ASESOR DE TESIS**

**DR. JOSÉ RAFAEL PEÑAVERA HERNÁNDEZ**

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres y a mis maestros del HJM, poseedores de gran sabiduría,  
por permitirme soñar, por enseñarme a ver con otros ojos.

También a esas personas que hacen mi carcajada más sonora, mi vida mejor.

A quien me hizo vulnerable y me compartió algo de su imperfección.

Y sobre todo, al ente sublime, humanamente deleznable: Dios.

## ÍNDICE

Antecedentes .....	6
Justificación .....	9
Preguntas de investigación .....	9
Hipótesis .....	9
Objetivos .....	9
Diseño de la investigación y tipo de estudio .....	10
Material y métodos .....	10
Criterios de Selección.....	10
Variables .....	11
Técnicas y procedimientos .....	13
Análisis estadístico .....	13
Recursos .....	13
Consideraciones éticas .....	13
Cronograma de actividades .....	14
Resultados .....	15
Discusión .....	18
Conclusiones .....	19
Bibliografía .....	20
Anexo 1 .....	22
Anexo 2 .....	23
Anexo 3 .....	24

## ANTECEDENTES

El ámpula de Vater representa la unión epitelial del conducto pancreático principal y el conducto biliar distal, rodeado por el parénquima de la cabeza pancreática y el duodeno. Fue descrita inicialmente por Abraham Vater en 1720. Los tumores que surgen en las uniones epiteliales, como en el ámpula de Vater, pueden mostrar una diferenciación parecida a cualquiera de los epitelios colisionantes. El cáncer ampular puede originarse ya sea por el epitelio intestinal o el epitelio que cubre los conductos pancreatobiliares.<sup>1,4</sup>

Los tumores de la ámpula de Vater se pueden clasificar en benignos (adenoma [tubular, tubulovelloso y vellosos], lipoma, fibroma, linfangioma, leiomioma y hamartoma) y malignos (adenocarcinoma, linfoma y tumor neuroendocrino o carcinoide). En la papila también pueden metastatizar otros tumores: melanoma maligno, hipernefoma y linfoma. El tumor más frecuente es el adenoma y su progresión a adenocarcinoma está admitida en el mismo sentido que la secuencia adenoma-carcinoma de los pólipos de colon.

Las neoplasias del ámpula de Vater son raras y representan solamente el 0,2% de neoplasias gastrointestinales y el segundo tumor más frecuente de la región periampular. Se presentan más frecuentemente en la séptima y octava década de la vida; los pacientes con poliposis adenomatosa familiar desarrollan carcinomas ampulares a edades más tempranas que los pacientes con casos esporádicos. Es ligeramente más frecuente en hombres (H:M = 1.48:1).<sup>3</sup>

Respecto a los métodos de diagnóstico, en los últimos años ha habido considerables avances con relación a técnicas de visualización directa y biopsia de la región ampular. Así, no sólo se cuenta hoy para el diagnóstico por imágenes con la tradicional colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, sino que además es posible realizar técnicas tales como la ecografía intraductal. La biopsia endoscópica sigue siendo un buen método de diagnóstico que incluso puede transformarse en terapéutico, en los casos de lesiones intraampulares y submucosas. La resección es el único tratamiento establecido con potencial curativo en el carcinoma ampular. El procedimiento Whipple con o sin preservación del píloro y linfadenectomía regional es el tipo de resección estándar. El papel de la linfadenectomía extendida sigue siendo controvertido, aunque parece que su impacto oncológico es limitado y aumenta a largo plazo la resección local (ampulectomía transduodenal).<sup>1,5</sup>

Macroscópicamente, tienen un aspecto variable:

- Intraampulares: nacen dentro de la propia ámpula de Vater.
- Duodenales periampulares: nacen de la mucosa duodenal que rodea el ámpula.
- Mixtos: ampulares / duodenales.

Pueden ser exofíticos, ulcerados o una mezcla de ambos. Son frecuentemente pequeños de tamaño, aproximadamente el 20% son menores de 1 cm de diámetro y 75% son menores de 4cm. <sup>2</sup>

Microscópicamente, se dividen en:

- Adenocarcinomas (tipo intestinal y pancreatobiliar): ampular y periampular.
- Carcinoma papilar, mucinoso, adenoepidermoide, de células en anillo de sello, de células claras y adenocarcinoma con diferenciación hepatoide: siendo todas estas periampulares. <sup>3</sup>

Hay suficiente evidencia para apoyar la teoría de que los dos subtipos histológicos de adenocarcinoma ampular tienen diferentes patogéneses moleculares. Los adenocarcinomas ampulares intestinales evolucionan a través de una secuencia adenoma-displasia-adenocarcinoma, mientras que los adenocarcinomas ampulares pancreatobiliares evolucionan a partir de lesiones precursoras similares a PanIn, en una secuencia análoga de displasia-adenocarcinoma. <sup>5</sup>

La clasificación de los adenocarcinomas ampulares en subtipos intestinal o pancreaticobiliar se basa en las características citológicas y arquitecturales, como fuera descrito por Albores-Saavedra y col.: los adenocarcinomas de tipo intestinal se asemejan al adenocarcinoma colónico típico y están caracterizados por glándulas tubulares o cribiformes compuestas por células columnares altas con núcleos oscuros, elongados y pseudoestratificados, puede haber presencia de necrosis sucia. Los adenocarcinomas de tipo pancreatobiliar son similares al carcinoma ductal pancreático o al colangiocarcinoma y están caracterizados por glándulas simples o estructuras papilares / micropapilares, a veces en un estroma desmoplásico. Citológicamente, los tumores pancreaticobiliares están compuestos por células cuboides o columnares bajas con núcleos redondeados y/o atipia nuclear. <sup>2</sup>

Aparte de diferentes características microscópicas, los dos subtipos histológicos tienen características clínicas diferentes, en términos de estadio de la enfermedad, las tasas de recurrencia y supervivencia. Además existe un impacto terapéutico ya que la elección del régimen quimioterapéutico apropiado podría ser impulsada por el histotipo exacto. <sup>7,8,9</sup>

La prevalencia del tipo pancreatobiliar es del 72%, mayor que la del tipo intestinal. Este último se correlaciona con una menor incidencia de metástasis a ganglios linfáticos, poca o ninguna invasión del parénquima pancreático significativamente mayor supervivencia a largo plazo después de la resección. El tipo pancreatobiliar también está asociado con estadio T avanzado y un aumento significativo de invasión perineural en relación con el subtipo intestinal. La supervivencia a largo plazo después de la resección es significativamente mayor en casos de tipo intestinal que en las de tipo pancreatobiliar. También, el tipo intestinal se asocia con un aumento del riesgo de recurrencia (47,8%) frente a 73,1% para el tipo pancreatobiliar. <sup>4</sup>



Investigaciones recientes han sugerido que el tipo histológico de diferenciación es un mejor predictor independiente de supervivencia que el sitio anatómico exacto de origen tumoral. De hecho, se ha planteado la hipótesis de que el pronóstico más favorable del cáncer ampular en comparación con el cáncer de páncreas, puede atribuirse al hecho de que este último tiene más a menudo un tipo de diferenciación pancreatobiliar.<sup>9</sup>

A veces el adenocarcinoma se asemeja a una mezcla de los dos epitelios colisionando, lo que hace difícil, especialmente en los tumores más grandes, para definir el origen del tumor. Dado que los tumores ampulares pueden conservar el perfil del marcador inmunológico de la mucosa de la que provienen, se ha sugerido que, además de las pruebas histopatológicas de especímenes resecados, se realicen exámenes inmunohistoquímicos con anticuerpos dirigidos contra los marcadores de diferenciación, ya que ésto podría discriminar entre los tumores de diferenciación pancreatobiliar e intestinal.

Los marcadores establecidos son citoqueratina 7 (CK7), citoqueratina 20 (CK20) y mucina 2 (MUC2). El adenocarcinoma tipo pancreatobiliar del ámpula de Vater casi siempre expresa CK7 y carece de MUC2 y CK20. El adenocarcinoma tipo intestinal del ámpula de Vater, principalmente expresa CK20 y MUC2 ya menudo carece de CK7.

CDX2 es un gen que codifica un factor de transcripción específico en intestino, por lo que su expresión se ha relacionado con adenocarcinomas ampulares de tipo intestinal. Los adenocarcinomas positivos para el antígeno carcinoembrionario (CEA) se asocian con la diferenciación del tipo intestinal.<sup>11, 13</sup>

Actualmente, los factores pronósticos que se consideran son:

- Factores de pronóstico deficientes: estadio alto, tamaño tumoral de 2,5 cm o más, adenocarcinomas tipo pancreatobiliar, carcinomas de células en anillo de sello, histología poco diferenciada o no papilar, invasión perineural, invasión angiolinfática, ulceración, invasión del músculo del esfínter de Oddi, invasión al parénquima pancreático, metástasis ganglionar, márgenes positivos, bilirrubina total superior a 5 mg / dl, Ki-67 / índice de actividad mitótica (MI) elevado.

- Buenos factores pronósticos: histología papilar, tipo intestinal, carcinomas originados en adenomas y expresión de genes de leucemia promielocítica.<sup>10</sup>

Por lo anterior, tipificar inmunohistoquímicamente los adenocarcinomas de ámpula de Vater es de gran importancia, ya que con base en esto se explora el tipo histológico exacto. Más en casos de tumores grandes o mixtos donde el examen microscópico por sí solo es equívoco. Y esto implica el tener un pronóstico y régimen quimioterapéutico más adecuado, que conlleva a diferencias significativas en la supervivencia.<sup>1, 5, 11</sup>

## **JUSTIFICACION**

El adenocarcinoma de ámpula de Vater es un tipo de cáncer poco frecuente, sin embargo, su incidencia ha ido aumentando de 1.1 a 1.7%, presentándose nuevos casos por año. En el Hospital Juárez de México se desconoce la prevalencia, incidencia de las neoplasias ampulares y sus tipos histológicos y posibles factores pronósticos asociados.

El incremento progresivo de este adenocarcinoma en la población general que acude al Hospital Juárez de México, demanda una subclasificación inmunohistoquímica de estas neoplasias, por las implicaciones terapéuticas y pronósticas que podría llevar a un ajuste en los criterios de estadificación de TNM.

## **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

- ¿Qué características morfológicas e inmunofenotípicas presentan los adenocarcinomas de ámpula de Vater en el Hospital Juárez de México?

## **HIPOTESIS**

- Los adenocarcinomas de ámpula de Vater son más frecuentes en la séptima y octava década de la vida. Muestran diferencias significativas entre sí, en cuanto a su actividad metastatizante y subtipo histológico.

## **OBJETIVO**

Profundizar en el conocimiento de los adenocarcinomas de ámpula de Vater en la población del Hospital Juárez de México.

## OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer la frecuencia relativa del adenocarcinoma de ampulla de Vater.
- Determinar el tipo histológico de adenocarcinoma más frecuente en nuestro medio.
- Correlacionar el tipo histológico con factores de mal pronóstico: invasión linfovascular, perineural y metástasis ganglionares.

## DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

- Se realizará estudio ambispectivo.
- Método: observacional.
- Tipo de estudio: transversal y analítico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

El material se obtendrá de los especímenes quirúrgicos del archivo del servicio de Anatomía Patológica con diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Vater, así como los que se registrarán en las fechas comprendidas entre 01 enero 2007 y 31 diciembre 2017. Se realizarán estudios de inmunohistoquímica para establecer subtipo histológico.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### **Criterios de inclusión:**

1. Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de ampulla de Vater en productos de pancreatomectomía (procedimiento de Whipple modificado).
2. Cualquier edad y género.



**Criterios de no inclusión:**

1. Adenocarcinomas periampulares o metastásicos.

**Criterios de exclusión:**

1. Bloques y laminillas ausentes en el archivo del servicio de Anatomía Patológica.
2. Material insuficiente para el diagnóstico histopatológico o para inmunomarcación.
3. Neoplasias en ámpula de Vater con diagnóstico de adenocarcinoma de ámpula de Vater que no sea validado por su aspecto histológico y/o inmunohistoquímica (otro tipo de carcinomas en ámpula).

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

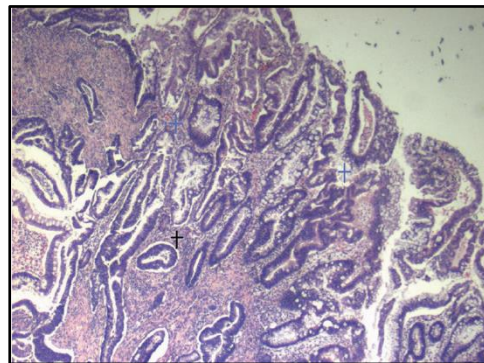
**Variables independientes:**

- Subtipo histológico (variable cuantitativa nominal), siguiendo la clasificación de las neoplasias en ámpula de Vater (OMS).
- Edad (variable cuantitativa continua), expresada en años.

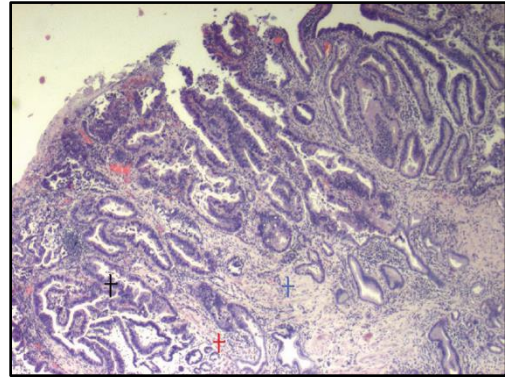
**Variables dependientes:**

- Parámetros histológicos:

Tipo intestinal: glándulas tubulares o cribiformes compuestas por células columnares altas con núcleos oscuros, elongados y pseudoestratificados.



Tipo pancreatobiliar: glándulas simples o estructuras papilares / micropapilares, en un estroma desmoplásico, compuestos por células cuboides o columnares bajas con núcleos redondeados y/o atipia nuclear.



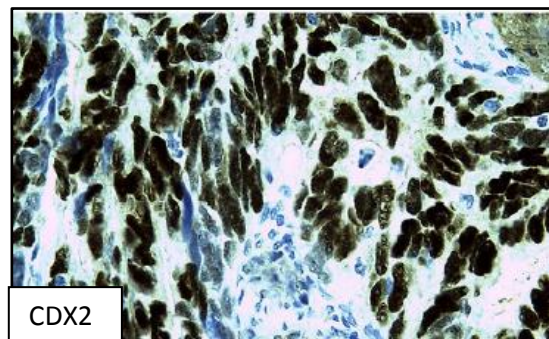
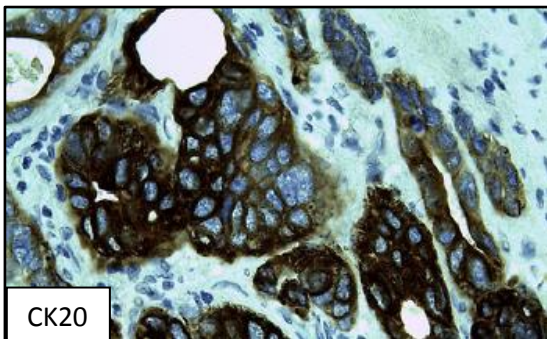
Se buscará intencionadamente invasión linfocelular e invasión perineural en ambos tipos.

- Inmunomarcación:

### 1) Tipo intestinal:

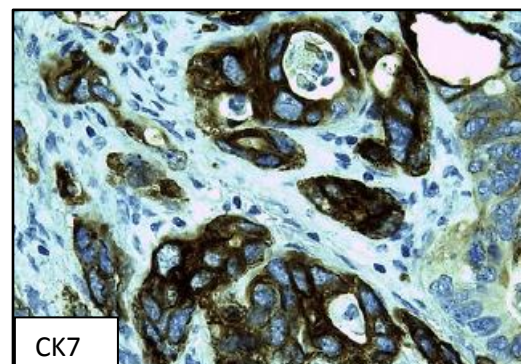
\* CK20: Citoquetatina 20: Marcador epitelial. Se considerará positivo si presenta marcación membranosa y citoplasmática en más del 10% de las células.

\* CDX2: Gen de codificación de factor de transcripción nuclear para el desarrollo embrionario intestinal. Se considerará positivo si presenta marcación nuclear en más del 25%



### 2) Tipo pancreatobiliar:

\* CK7: Citoqueratina 7: Queratina tipo II de epitelios no queratinizantes simples. Se considerará positivo si presenta marcación membranosa y citoplasmática en más del 10% de las células.



## TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Las muestras de tejido tumoral se fijan en formol neutro al 10% para procesamiento histológico automático (deshidratación, aclaración, inclusión en parafina) y cortes de espesor entre 2 y 3 micras. Se realizó tinción con hematoxilina y eosina para observación al microscopio de luz convencional e inmunomarcación automatizada con sistema de Avidina – biotina – estreptavidina y se emplearán los siguientes anticuerpos:

Anticuerpo	Dilución de trabajo	Procedencia
CK20	1:50	Diagnostic Biosystems
CK7	1:50	Diagnostic Biosystems
CDX2	1:50	Diagnostic Biosystems

## ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizarán medidas de tendencia central (media, mediana, moda) y de dispersión (desviación estándar), llenando bases de datos en programa Excel.

## RECURSOS

Reactivos para: CK20, CK7, CDX2, laminillas tipo convencional, laminillas con poli – L-lisina, cubreobjetos, etiquetas para rotulación de laminillas, microscopio óptico, computadora, técnico de inmunohistquímica e histotecnólogo, personal de archivo clínico y de archivo de laminillas del servicio de anatomía patológica.

## CONSIDERACIONES ETICAS

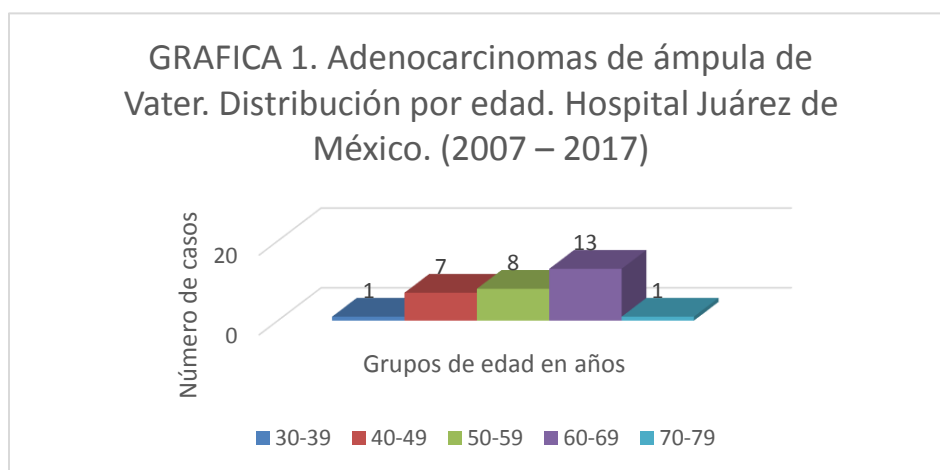
No existirá riesgo para el paciente por tratarse de un estudio analítico en material revisado de manera usual, sin requerimiento de consentimiento informado.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

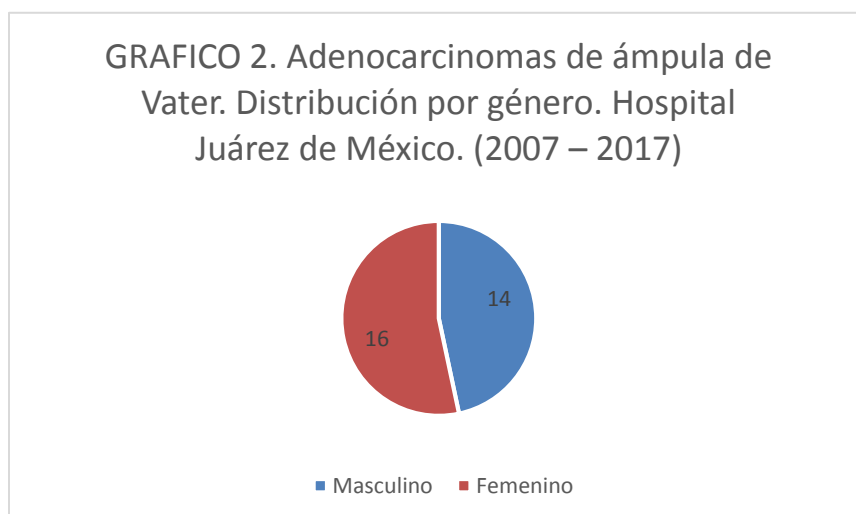
Actividad	Tiempo de duración																																			
	Julio				Agosto				Septiembre				Octubre				Noviembre				Diciembre				Enero				Febrero				Marzo			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Diseño del protocolo y evaluación por el comité de investigación	■	■	■																																	
Realización de inmunohitoquímica					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
Interpretación de inmunohistoquímica									■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
Tabulación de resultados																	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■										
Recolección de datos de expedientes clínicos					■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■												
Tabulación de resultados																					■	■	■	■	■	■	■	■								
Análisis e interpretación de datos																													■	■	■	■				
Elaboración de documentos																																	■	■	■	■
Redacción y revisión																																	■	■	■	■
Mecanografía y presentación																																	■	■	■	■

## RESULTADOS

Del total de 44 especímenes quirúrgicos (productos de pancreatometomía) en el Hospital Juárez de México en el periodo comprendido entre enero 2007 y diciembre 2017, 30 de ellas corresponden a Adenocarcinomas de ámpula de Vater. El rango de edad encontrado en estos pacientes fue de 33 a 70 años. Al hacer la distribución por grupos de edad, se evidenció un pico de incidencia, correspondiente a edades entre 60 a 69 años (séptima década de la vida) con un total de 13 casos, lo que constituye el 43%.

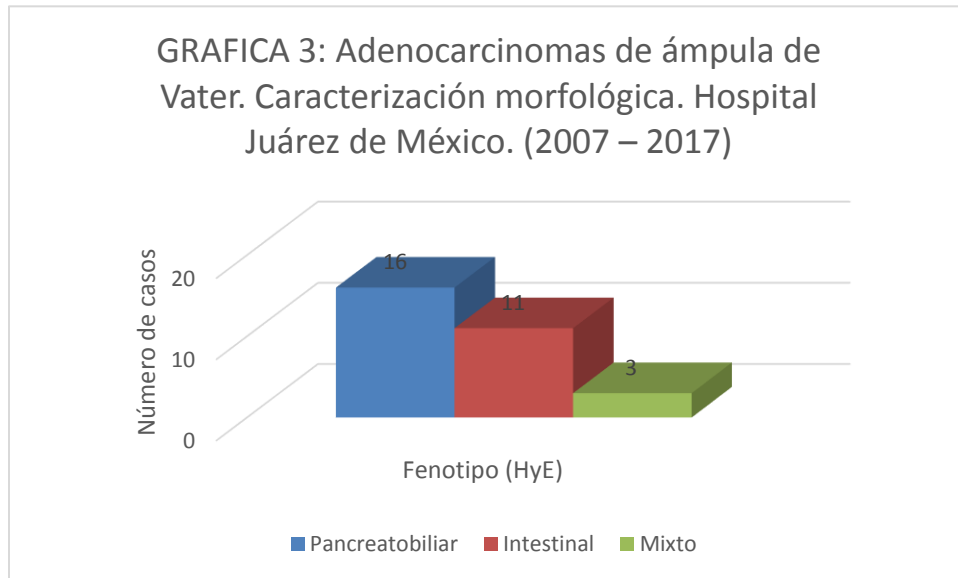


El 54% de los casos fueron pacientes del género femenino, con una proporción mujer / hombre 1.1:1.





De acuerdo a las características arquitecturales y citológicas de los adenocarcinomas de ámpula de Vater en la tinción de Hematoxilina y Eosina, el 53.3% corresponde al subtipo Pancreatobiliar. Se anexó un subtipo “mixto”.



Con las tinciones de inmunohistoquímica se logró catalogar el subtipo mixto (10%) en un inmunofenotipo determinado.

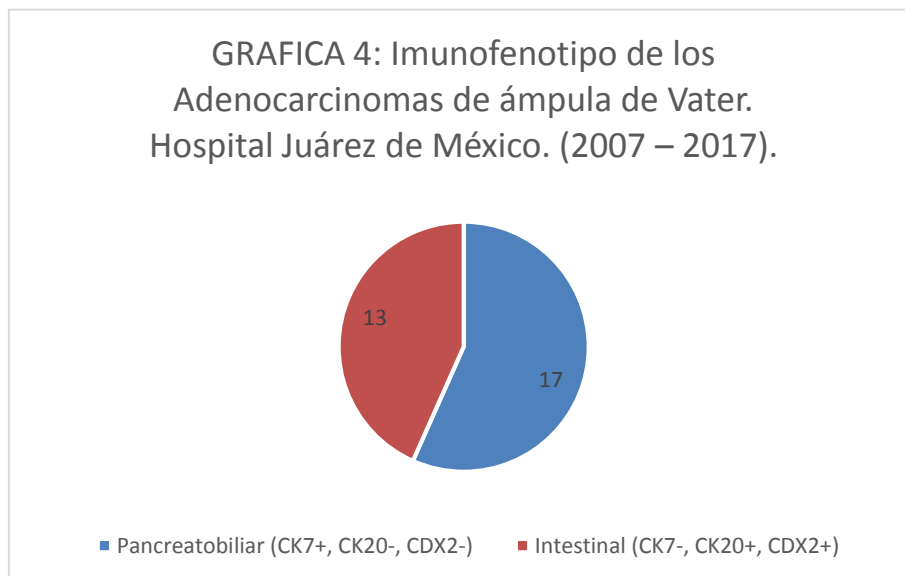
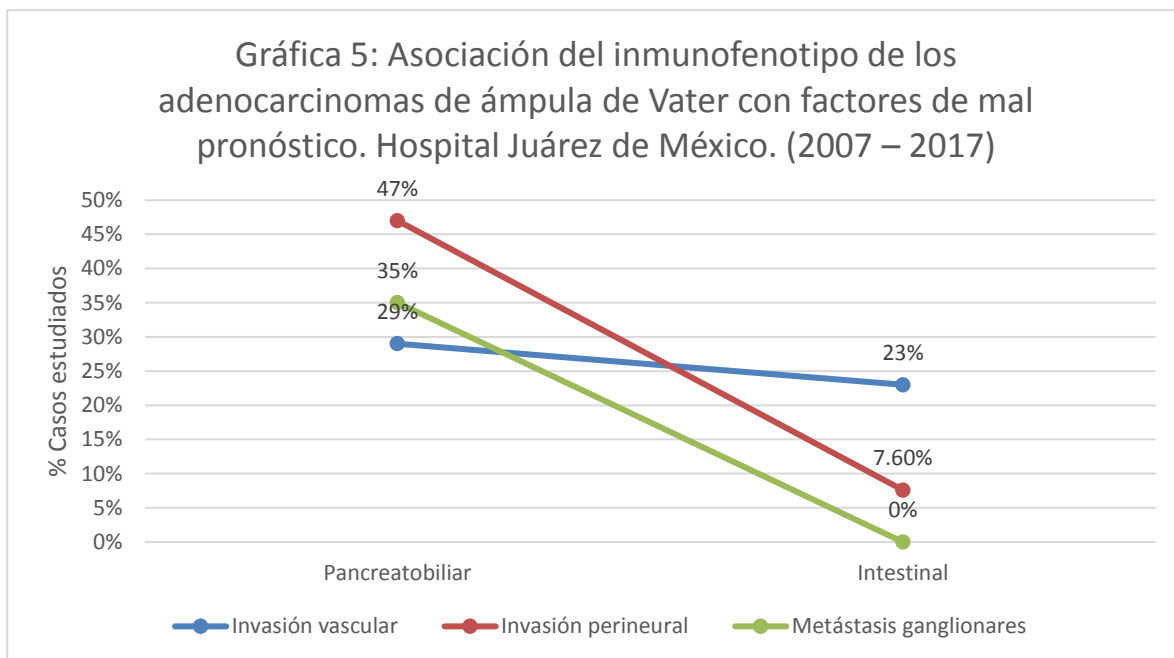


Tabla 1: Correlación morfológica e inmunofenotípica de los Adenocarcinomas de ámpula de Vater. Hospital Juárez de México. (2007 – 2017).

Número de casos	Fenotipo (HyE)	Inmunofenotipo
16	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar
11	Intestinal	Intestinal
3	Mixto	2: Intestinal 1: Pancreatobiliar

Tabla 2: Correlación del tipo histológico con factores de mal pronóstico

	Pancreatobiliar (17 casos)	Intestinal (13 casos)
Invasión vascular	5 (4,6,7,19,29)	3 (11,23,28)
Invasión perineural	8 (4,6,7,19,20,24,27,29)	1 (23)
Metástasis ganglionares	6 (4,6,7,19,20,24)	0



## DISCUSIÓN

Las neoplasias del ámpula de Vater son raras y representan el 0.2 % de los cánceres gastrointestinales. Se categoriza al adenocarcinoma ampular como distinto de las neoplasias del duodeno, conducto biliar distal y páncreas, ya que es más probable que sean resecables al momento de hacerse el diagnóstico. Se ha informado que se presentan en la séptima y octava década de la vida, siendo más frecuentemente en hombres. Nuestros resultados coinciden con lo informado en la literatura, ya que en nuestra casuística corresponden al 43% en las edades entre 60 y 69 años, con un discreto predominio en el género femenino de un 54% (1.1:1).

El término adenocarcinoma ampular no sólo hace referencia a una ubicación topográfica, sino también al origen histológico de los mismos, pues implica que deriva de la mucosa intestinal que tapiza dicha región y que se pueden originar sobre cualquiera de los tres epitelios que conforman la papila (duodenal, pancreático y biliar), clasificándolos morfológicamente en subtipo intestinal y pancreatobiliar. La literatura informa que los adenocarcinomas ampulares de tipo intestinal se comportan más como los adenocarcinomas duodenales y se asocian con mejor sobrevida y los cánceres ampulares de tipo pancreatobiliar son más agresivos, presentándose con invasión linfovascular, perineural y metástasis ganglionares al momento del diagnóstico.

Los tumores de ámpula de Vater estudiados en nuestra serie, mostraron una fuerte correlación (90%) entre las características histológicas de cada subtipo con la expresión de citoqueratinas, de acuerdo al epitelio del cual derivan (CK20 y CDX2 inmunofenotipo intestinal, CK7 inmunofenotipo pancreatobiliar).

Sin embargo en un 10% de las neoplasias, el fenotipo no fue uniforme, ya que mostraron características de ambos subtipos (tales como la arquitectura intestinal y la citología pancreatobiliar o viceversa), clasificándolos como tipo “mixto”<sup>3</sup>, el cual se define como la presencia de más del 10% de características histológicas de ambos subtipos. Al realizar la inmunohistoquímica en estos casos, la expresión de las citoqueratinas del epitelio de origen fue más del 10%, por lo cual se clasificaron en uno de los subtipos ya mencionados (intestinal o pancreatobiliar).

Con esto, se encontró que el subtipo pancreatobiliar es más común que el subtipo intestinal (56% pancreatobiliar, 44% intestinal). A partir de esta inmunotipificación, encontramos que el adenocarcinoma de ámpula de Vater subtipo pancreatobiliar tiende a mostrar más la afección de los ganglios linfáticos (35%), así como invasión linfovascular (29.4%) y perineural (47%). En comparación con los adenocarcinomas con inmunofenotipo intestinal, en los cuales el compromiso ganglionar (0%), invasión linfovascular (23%) y perineural

(7.6%) fue menor. Esta puede ser la razón por la cual el pronóstico del subtipo pancreatobiliar es peor.

Los resultados de esta investigación validan la hipótesis que inicialmente planteamos.

## **CONCLUSIONES**

La tipificación histológica de los adenocarcinomas de ampulla de Vater tiene posibles implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Aunque la evaluación con hematoxilina y eosina permite una tipificación precisa en la mayoría de los casos, existe un pequeño pero significativo subconjunto de tumores en los que no se puede clasificar adecuadamente, por lo que la caracterización inmunohistoquímica apoya a diagnosticar el tipo histológico exacto.

## BIBLIOGRAFIA

1. Iraklis Perysinakis et al. Differentiation and prognostic markers in ampullary cancer: Role of p53, MDM2, CDX2, mucins and cytokeratins. *Pathology - Research and Practice* Volume 212, Issue 11, November 2016, Pages 1039-1047.
2. Jorge Albores Saavedra MD et al. Cancers of the Ampulla of Vater: Demographics, Morphology, and Survival Based on 5,625 Cases From the SEER Program. *Journal of Surgical Oncology* 2009;100:598–605.
3. Niraj Kumari MD et al. Intestinal and pancreatobiliary differentiation in periampullary carcinoma: the role of immunohistochemistry. *Human Pathology* (2013) 44, 2213–2219.
4. Sung Pil Yun and Hyung Il. Prognostic impact of immunohistochemical expression of CK7 and CK20 in curatively resected ampulla of Vater cancer. *BMC Gastroenterology* (2015) 15:165.
5. Iraklis Perysinakis, Ilias Margaritis & Gregory Kouraklis. Ampullary cancer – a separate clinical entity?. *Histopathology* 2014, 64, 759–768. DOI: 10.1111/his.12324
6. Daphne C. Ang, MD et al. The Utility of Immunohistochemistry in Subtyping Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *Am J Surg Pathol* 2014;38:1371–1379).
7. Jonathan T Carter, MD, et al. Tumors of the Ampulla of Vater: Histopathologic Classification and Predictors of Survival. *J Am Coll Surg* 2008;207:210–218. © 2008 by the American College of Surgeons.
8. Woo Seok Kim, MD, et al. Clinical Significance of Pathologic Subtype in Curatively Resected Ampulla of Vater Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 2012;105:266–272.
9. Joyce M Leo, et al. Immunophenotyping of ampullary carcinomata allows for stratification of treatment specific subgroups. Leo JM, et al. *J Clin Pathol* 2015;0:1–9.
10. Iraklis Perysinakis, MD, et al. Differential Expression of  $\beta$ -Catenin, EGFR, CK7, CK20, MUC1, MUC2, and CDX2 in Intestinal and Pancreatobiliary-Type Ampullary Carcinomas. *International Journal of Surgical Pathology* 1– 10 – 2016.
11. Tobias S. Schiergens, MD, et al. Histomorphologic and molecular phenotypes predict gemcitabine response and overall survival in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *Surgery* 2015;158:151-61.

12. Fausto Sessa, et al. Prognostic factors for ampullary adenocarcinomas: tumor stage, tumor histology, tumor location, immunohistochemistry and microsatellite instability. *Virchows Arch* (2007) 451:649–657.
13. Arne Westgaard et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2008, 8:170.

## **ANEXO 1. Clasificación de la OMS de los tumores ampulares**

- Adenocarcinoma (NOS)
- Adenocarcinoma, tipo pancreatobiliar
- Adenocarcinoma, tipo intestinal
- Adenocarcinoma papilar invasivo
- Carcinoma medular
- Adenocarcinoma mucinoso
- Adenocarcinoma de células claras
- Carcinoma con células en anillo de sello
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma escamoso
- Carcinoma hepatoide
- Carcinoma neuroendócrino de alto grado:
  - \* Carcinoma neuroendócrino de células grandes
  - \* Carcinoma neuroendócrino de células pequeñas
- Carcinoma indiferenciado
- Carcinoma indiferenciado con células gigantes tipo osteoclasto
- Carcinoma mixto adenoneuroendócrino

## ANEXO 2 TOTAL DE CASOS ESTUDIADOS

Caso	BJ	Genero	Edad	Fenotipo	Inmunofenotipo	Ganglios	ILV	IPN
1	1654-07	F	41	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/3	No	No
2	6208-07	M	67	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/12	No	No
3	2124-08	M	66	Mixto	Intestinal	0/4	No	No
4	2900-08	F	68	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	3/10	Si	Si
5	6562-08	M	43	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/24	No	No
6	6587-08	M	58	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	3/11	Si	Si
7	6588-08	F	56	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	1/15	Si	Si
8	7459-08	F	66	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/1	No	No
9	1641-09	F	60	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/8	No	No
10	5612-10	F	70	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/11	No	No
11	7323-10	M	49	Intestinal	Intestinal	0/5	Si	No
12	3323-11	M	40	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/5	No	No
13	5317-11	M	62	Intestinal	Intestinal	0/2	No	No
14	6712-12	F	68	Intestinal	Intestinal	0/17	No	No
15	7913-12	F	50	Intestinal	Intestinal	0/7	No	No
16	3052-14	M	61	Intestinal	Intestinal	0/15	No	No
17	8165-14	M	54	Intestinal	Intestinal	0/11	No	No
18	1316-15	F	60	Mixto	Intestinal	0/16	No	No
19	6059-15	M	33	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	10/13	Si	Si
20	1672-16	F	55	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	4/11	No	Si
21	2399-16	F	40	Intestinal	Intestinal	0/4	No	No
22	3986-16	M	60	Intestinal	Intestinal	0/1	No	No
23	8319-16	F	59	Intestinal	Intestinal	0/26	Si	Si
24	9135-16	M	61	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	4/9	No	Si
25	135-17	M	69	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/10	No	No
26	3660-17	M	66	Intestinal	Intestinal	0/5	No	No
27	5865-17	F	53	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/7	No	Si
28	10774-17	F	49	Intestinal	Intestinal	0/5	Si	No
29	11244-17	F	55	Pancreatobiliar	Pancreatobiliar	0/34	Si	Si
30	11357-17	F	48	Mixto	Pancreatobiliar	2/20	No	No



## ANEXO 3 FOTOMICROGRAFIAS

### Adenocarcinoma ampular fenotipo intestinal (HyE)

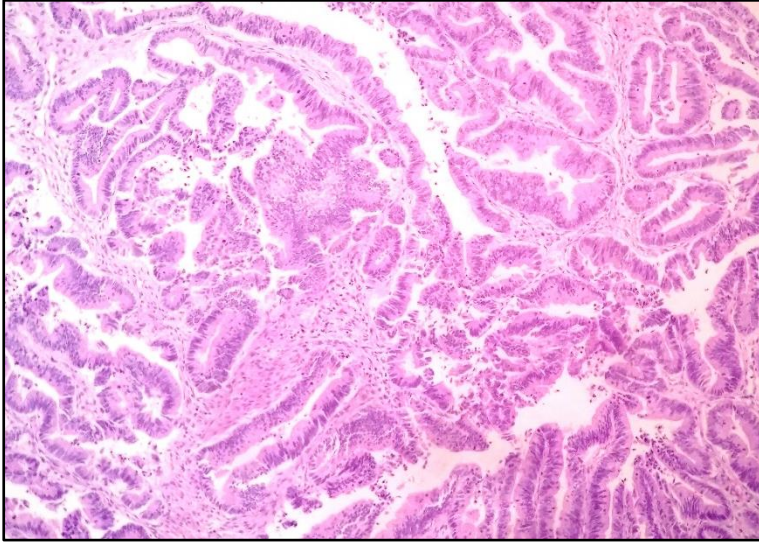


Figura 1. Se observan glándulas tubulares a alargadas, áreas cribiformes y nidos sólidos. (HyE, original x100)



Figura 2. La neoplasia se conforma de células columnares altas con núcleos hipercromaticos, pseudoestratificados. (HyE, original x400)

## Adenocarcinoma ampular inmunofenotipo intestinal

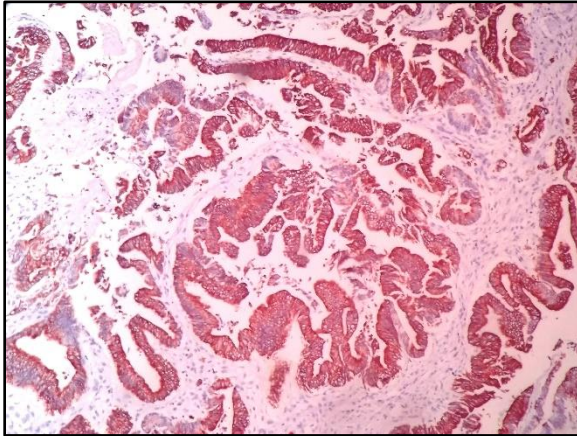


Figura 3. Citoqueratina 20. Marcación en membrana y citoplasma en más del 10% de las células. (Original x100)

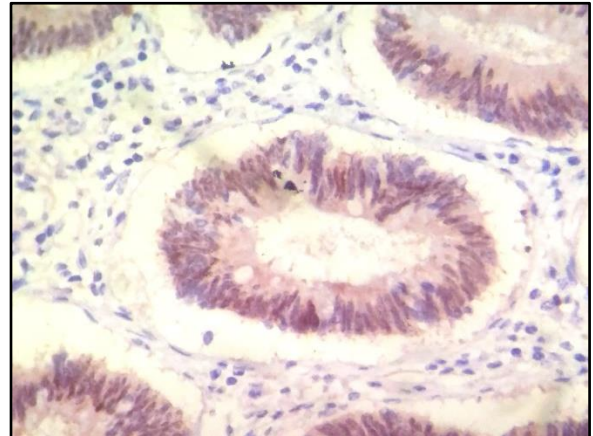


Figura 4. CDX2. Marcación nuclear en más del 25% de las células. (Original x400)

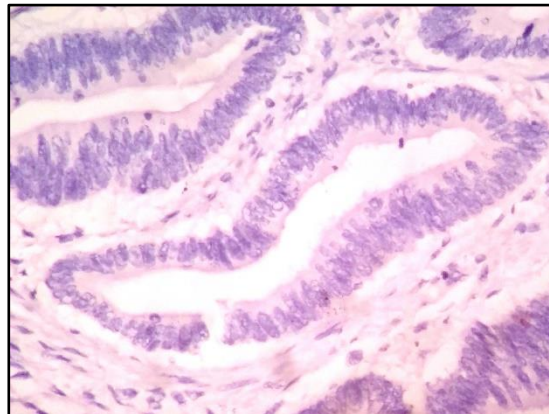


Figura 5. Citoqueratina 7. Marcación negativa. (Original x400)

## Adenocarcinoma ampular fenotipo pancreatobiliar (HyE)

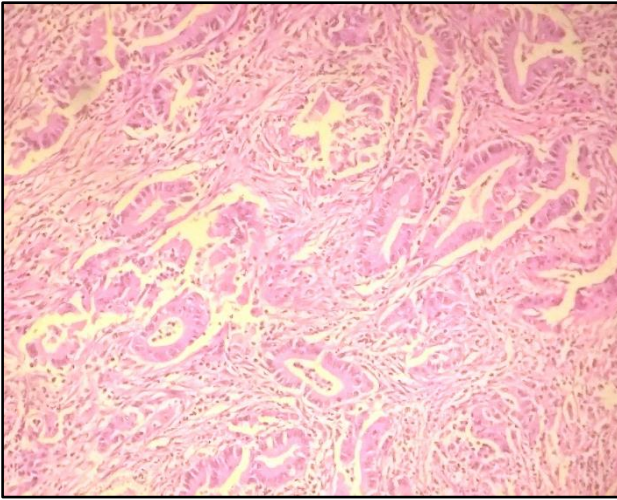


Figura 6. Se observan glándulas simples en un estroma desmoplásico. (HyE, original x100)

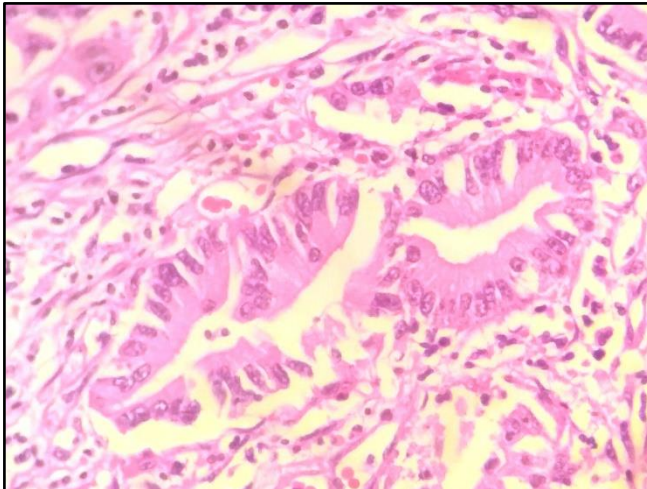


Figura 7. La neoplasia se conforma de células cúbicas o columnares bajas con núcleos redondeados y/o atipia nuclear. (HyE, original x400)



## Adenocarcinoma ampular inmunofenotipo pancreatobiliar

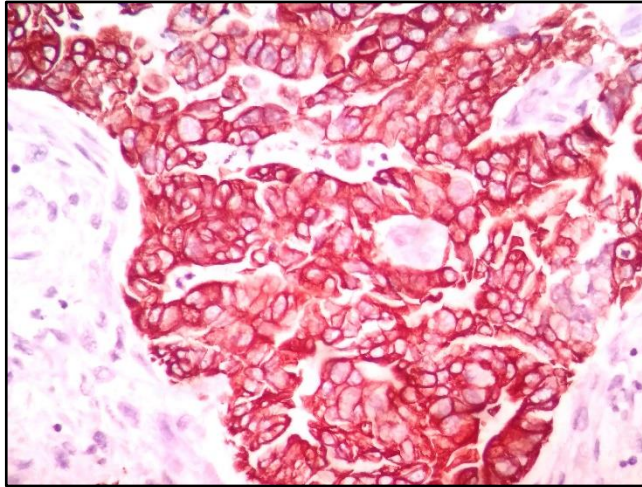


Figura 8. Citoqueratina 7. Marcación en membrana y citoplasma en más del 10% de las células. (Original x400)

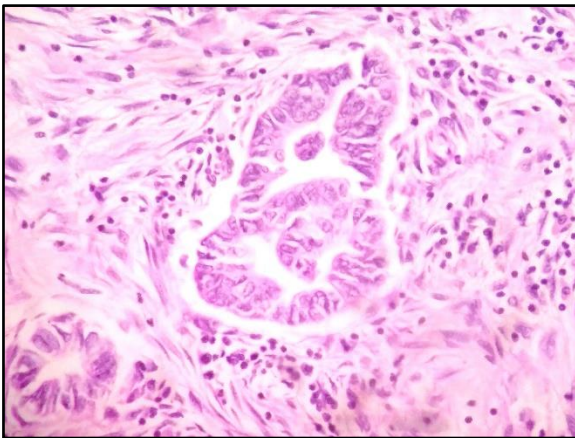


Figura 9. Citoqueratina 20. Marcación negativa. (Original x400)

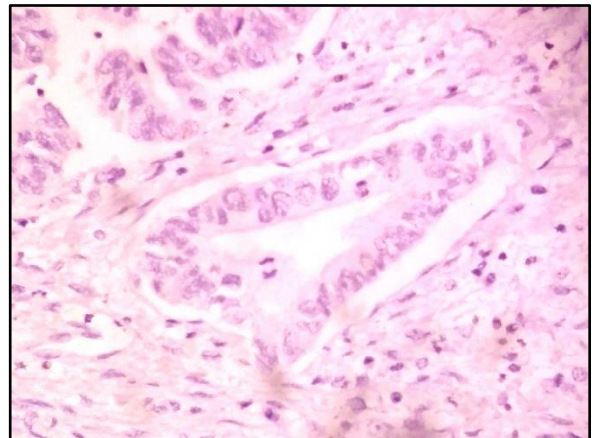


Figura 10. CDX2. Marcación negativa. (Original x400)



# **Karuraqmi puririnay**