

**Universidad Nacional Autónoma de México
FACULTAD DE MEDICINA**

División de Estudios de Posgrado

Programa de Especializaciones Médicas

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional Siglo XXI
UMAE Hospital de Oncología**



Título:

**“Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater en el
Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI”**

**Protocolo de Tesis para obtener el Título de la Especialidad de Rama en:
Oncología Médica**

Presenta:

**Dra. Mariajosé Buenfil Trejo
Residente de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN SXXI**

Asesor:

**Dr. Abdel Karim Dip Borunda
Jefe de Oncología Médica
Hospital de Oncología CMN SXXI**

Ciudad de México, Junio 2024



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOJA DE FIRMAS

DR. ABDEL KARIM DIP BORUNDA

Asesor: Médico adscrito al servicio de Oncología Médica

DRA. PATRICIA PÉREZ MARTÍNEZ

División de Educación en Salud

DR. GERARDO DURÁN BRIONES

Dirección de Educación e Investigación en Salud



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3602**.
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS **17 CI 09 015 057**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 022 2017082**

FECHA **Martes, 16 de julio de 2024**

Doctor (a) abdel karim dip borunda

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título "**Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI**" que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-3602-040

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Medrano Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

Imprimir



IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

Alumna

Nombre: Mariajosé Buenfil Trejo

Área de adscripción: Residente de Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología.

Matrícula: 99046222

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores

Delegación Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 3310882216

Correo electrónico: majobuenfil@gmail.com

Investigador

Nombre: Abel Karim Dip Borunda

Área de adscripción: Oncología Médica, Centro Médico Nacional Siglo XXI, UMAE Hospital de Oncología.

Matrícula: 98376930

Domicilio: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores

Delegación Cuauhtémoc, CP 06720

Teléfono: 55 56276900

Correo electrónico: Abdel.dip@imss.gob.mx

Unidades y Departamentos donde se realizará el proyecto

Unidad: Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Oncología

Departamento: Anatomía Patológica y Oncología Médica

Dirección: Av. Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores

Delegación Cuauhtémoc, CP 06720, Ciudad de México

ÍNDICE

	Página
Identificación de los investigadores	4
Resumen	7
Antecedentes Científicos/ Marco teórico	8
Planteamiento del problema	18
Pregunta de investigación	18
Justificación	19
Hipótesis de trabajo	19
Objetivo General y específicos	20
Material y métodos	21
Tipo y diseño del estudio	21
Universo, población y tamaño de muestra	21
Criterios de selección	21
Variables	22
Análisis estadístico y procedimientos a realizar	24
Aspectos éticos	24
Recursos, financiamiento y factibilidad	25
Cronograma de actividades	26
Resultados	27
Discusión	32
Conclusión	34
Referencias bibliográficas	35

RESUMEN:

El adenocarcinoma de ámpula de Vater es una neoplasia que surge en la unión del conducto colédoco y el conducto pancreático en la papila de Vater.

Es considerada una neoplasia rara en todo el mundo, representando sólo el 0.5% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales, aunque su incidencia varía según las regiones geográficas, así como los factores de riesgo pueden ser atribuidos dependiendo de la variación geográfica a la dieta, exposiciones ambientales y las diferencias en la detección y el diagnóstico de la neoplasia. Existen factores pronósticos de pobre desenlace (menor supervivencia global, mayor riesgo de recurrencia) tales como la invasión vascular, la infiltración perineural, ganglios linfáticos positivos y el grado de diferenciación tumoral. El único tratamiento potencialmente curativo para el carcinoma ampollar es la resección quirúrgica, sin embargo la recurrencia del tumor es común después de la resección curativa del carcinoma ampular hasta de un 40%, por lo que el tratamiento adyuvante es relevante para esta enfermedad. Sin embargo, el papel de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes aún no está claro.

Material y métodos:

El objetivo principal fue evaluar la supervivencia global en los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater de enero 2010 al diciembre 2020. Los criterios de valoración objetivos secundarios incluyeron la supervivencia global según el estadio clínico, supervivencia global según el subtipo histológico y supervivencia libre de enfermedad.

Palabras clave: adenocarcinoma ampular, factor pronóstico, supervivencia general.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

El ámpula de Vater está formada por la cara duodenal del esfínter del músculo de Oddi, que rodea la confluencia del conducto biliar común distal (CBD) y el conducto pancreático principal, así como por la papila de Vater, un montículo papilar mucoso en la inserción distal de estos conductos en la pared medial del duodeno.

Los carcinomas ampulares se definen como aquellos que surgen dentro del complejo ampular, distal a la confluencia del conducto biliar común distal y el conducto pancreático.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Esta neoplasia es de baja incidencia, la cual varía según las regiones geográficas. En general, se presenta con mayor frecuencia en países occidentales, como Estados Unidos y países de Europa, mientras que en Asia, África y América Latina la incidencia es menor (1,2). Se estima que representa el 5% de todos los tumores periampulares (3) y de todas las neoplasias malignas gastrointestinales representa únicamente el 0.5% (4).

La variación geográfica en la incidencia del adenocarcinoma de ámpula de Vater puede ser atribuida a factores como la dieta, la exposición a factores de riesgo ambientales y las diferencias en la detección y el diagnóstico de la neoplasia en diferentes regiones del mundo (5).

En cuanto a la distribución según el género, se ha observado que el adenocarcinoma de ámpula de Vater es más común en hombres que en mujeres en

todas las regiones geográficas con una relación de 1.4:1 (6,7). En cuanto a la edad de presentación, se ha descrito que la mayoría de los pacientes diagnosticados tienen más de 60 años en todas las regiones del mundo (8).

ORIGEN HISTOLÓGICO Y FACTORES PRONOSTICO

Los tumores de origen biliopancreático se desarrollan a partir de las células de los conductos biliares o del páncreas que se encuentran en la pared del ámpula de Vater, mientras que los tumores de origen intestinal se cree que se originan a partir de las células de las glándulas intestinales que se encuentran en la pared del duodeno (9).

Aunque los tumores de origen biliopancreático y los de origen intestinal pueden ser similares en apariencia, se ha demostrado que existen diferencias en la expresión de ciertos genes y proteínas que están involucrados en la regulación del crecimiento celular y la invasión tumoral. Estas diferencias moleculares pueden influir en el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater (10).

En general, se ha observado que los tumores de origen biliopancreático suelen presentar un peor pronóstico que los de origen intestinal. En un estudio retrospectivo de 142 pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater tratados con cirugía con intención curativa, los pacientes con tumores de origen biliopancreático tuvieron una

tasa de supervivencia global significativamente menor que aquellos con tumores de origen intestinal (11). Además, en otro estudio retrospectivo de 75 pacientes con enfermedad metastásica tratados con quimioterapia, se encontró que aquellos con tumores de origen biliopancreático tuvieron una menor tasa de respuesta y una supervivencia global significativamente menor que aquellos con tumores de origen intestinal (12).

Las características histopatológicas del adenocarcinoma de ámpula de Vater son similares a las del adenocarcinoma pancreático y del colédoco distal. En cuanto los subtipo histológico más común fue el intestinal en un 47%, seguido del pancreatobiliar en un 24%, los adenocarcinomas poco diferenciados 13%, el intestinal-mucinoso 8% y el papilar invasivo 5% (13). La mayoría de los tumores son adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, mientras que solo una minoría son pobres en diferenciación (14). Además, se ha observado que la mayoría de los tumores presentan un patrón de crecimiento tubular o glandular, aunque también pueden presentar un patrón de crecimiento sólido o mucinoso (15).

La diferenciación mixta es un subtipo histológico raro de adenocarcinoma periampular. Se caracteriza por la presencia de células con características histológicas tanto de la diferenciación intestinal como de la biliopancreática.

La diferenciación mixta se ha asociado con un pronóstico peor en comparación con los subtipos de diferenciación intestinal y biliopancreática. Se ha demostrado que la

diferenciación mixta se asocia con una mayor tasa de recurrencia y una menor supervivencia en comparación con los otros subtipos.

En un estudio retrospectivo de 96 pacientes con adenocarcinoma periampular, aquellos con diferenciación mixta tuvieron una menor tasa de supervivencia a los 5 años (17,5%) en comparación con los pacientes con adenocarcinoma de diferenciación intestinal (56,4%) o biliopancreática (48,4%) ($p < 0,001$) (16).

Otro estudio retrospectivo de 68 pacientes con adenocarcinoma periampular encontró que aquellos con diferenciación mixta tenían una menor tasa de supervivencia a los 5 años (18,6%) en comparación con los pacientes con adenocarcinoma de diferenciación intestinal (47,1%) o biliopancreática (53,3%) ($p = 0,003$) (17).

CUADRO CLÍNICO

Los síntomas del adenocarcinoma de ampulla de Vater pueden variar. Sin embargo, algunas cohortes han reportado las siguientes frecuencias de los síntomas más comunes:

- Ictericia: En un estudio realizado en México con 34 pacientes con adenocarcinoma de la ampolla de Vater, se encontró que el 79.4% de los pacientes presentó ictericia al momento del diagnóstico (18).

- Dolor abdominal: En un estudio de cohorte retrospectivo realizado en España con 53 pacientes, el 77% de los pacientes presentó dolor abdominal (19).
- Pérdida de peso: En un estudio de cohorte prospectivo realizado en Estados Unidos con 100 pacientes, el 46% de los pacientes presentó pérdida de peso significativa (20).
- Cambios en los hábitos intestinales: En un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos con 100 pacientes, el 25% de los pacientes presentó cambios en los hábitos intestinales (20).
- Náuseas y vómitos: En un estudio retrospectivo de 142 pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater realizado en Corea, el 30% de los pacientes presentó náuseas y vómitos (21).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de un carcinoma ampular se establece mediante una combinación de características endoscópicas, radiológicas e histológicas.

Los estudios de laboratorio como pruebas de función hepática no pueden establecer el diagnóstico de carcinoma ampular, pero pueden reflejar la presencia de colestasis cuando una neoplasia ampular produce una obstrucción biliar parcial o completa. Los pacientes generalmente tienen un patrón colestásico de anomalías en las

pruebas bioquímicas hepáticas, aunque las aminotransferasas también pueden estar elevadas (22).

En cuanto a marcadores tumores no son específicos de este tipo de neoplasia por lo que su aplicación diagnóstica es limitada. El CA 19-9 y/o antígeno carcinoembrionario (CEA) pueden estar elevados en algunos pacientes, del 50% a 79% y del 40%–70% respectivamente en los pacientes cáncer de vía biliar. En la mayoría de los casos son útiles para seguimiento de los pacientes y respuesta a tratamiento.

Al comparar la serie mexicana con otros estudios realizados en diferentes países, se observa una gran variabilidad en los procedimientos utilizados para el diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Vater (23, 24, 25). Un estudio realizado en Corea del Sur en 2016 mostró que el 98% de los pacientes se sometieron a una CPRE y solo el 55% a una endoscopia con toma de biopsia (26). En contraste, un estudio realizado en Canadá en 2019 mostró que el 100% de los pacientes se sometieron tanto a una endoscopia con toma de biopsia como a una tomografía computarizada (TC) (27).

Además, la serie mexicana mostró una proporción más alta de pacientes que se sometieron a TC en comparación con un estudio realizado en China en 2017, donde solo el 24% de los pacientes se sometieron a este procedimiento (26). Sin embargo, en un estudio realizado en España en 2015, el 96% de los pacientes se sometieron a una TC (28).

Estas diferencias en la utilización de los procedimientos de diagnóstico pueden deberse a las diferencias en la disponibilidad y accesibilidad de los procedimientos en cada país, así como a las diferencias en las guías de práctica clínica.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

El único tratamiento potencialmente curativo para el carcinoma ampollar es la resección quirúrgica. La resección completa del tumor con márgenes negativos (resección R0) es un requisito previo para la cura. A pesar de que los resultados después de la resección son relativamente favorables, la recurrencia del tumor es común después de la resección curativa del carcinoma ampollar hasta de un 40%, por lo que el tratamiento adyuvante es relevante para esta enfermedad. Sin embargo, el papel de la quimioterapia adyuvante en estos pacientes no está claro y no se ha establecido ningún tratamiento adyuvante estándar (29).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater sometidos a resección en etapas tempranas, la supervivencia a largo plazo es relativamente alta (30,31). Varios estudios han identificado factores pronósticos independientes que afectan la supervivencia en estos pacientes. En un estudio retrospectivo de 150 pacientes sometidos a resección curativa, la invasión de los ganglios linfáticos, el grado de diferenciación histológica y el tamaño del tumor se identificaron como factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (30).

En otro estudio de 90 pacientes sometidos a resección curativa, se encontró que la invasión de los ganglios linfáticos, la invasión perineural y la invasión vascular se asociaron significativamente con una supervivencia global reducida (31). Además, un estudio multicéntrico de 166 pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater sometidos a resección curativa encontró que la invasión de los ganglios linfáticos y la invasión perineural eran factores pronósticos significativos para la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (32).

En términos de supervivencia, un estudio de seguimiento a largo plazo de 47 pacientes sometidos a resección curativa informó una tasa de supervivencia global del 78% a los 5 años y del 63% a los 10 años (35). Otro estudio de 100 pacientes sometidos a resección curativa informó una tasa de supervivencia global del 88% a los 5 años y del 74% a los 10 años (33).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

El tratamiento adyuvante después de la resección quirúrgica del adenocarcinoma de ampulla de Vater sigue siendo un tema controvertido debido a la falta de ensayos clínicos controlados aleatorizados. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una mejora en la supervivencia después del tratamiento adyuvante. Un metaanálisis de 11 estudios observacionales encontró que el tratamiento adyuvante estaba asociado con una reducción significativa en el riesgo de recurrencia (HR 0.63; IC del 95% 0.53-0.74) y un aumento significativo en la supervivencia global (HR 0.63; IC del 95% 0.54-0.73) en comparación con la observación sola en pacientes con cáncer de la ampolla de Vater en etapa temprana (34).

La quimioterapia adyuvante sola o en combinación con radioterapia es el tratamiento recomendado para pacientes con tumores en estadios avanzados. Un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer del ámpula de Vater en estadio III y IV que recibieron quimioterapia adyuvante mostró una supervivencia libre de recurrencia del 44% a los 2 años y una supervivencia global del 67% a los 5 años (35). Otro estudio retrospectivo que evaluó la quimiorradioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de la ampolla de Vater en estadios II y III encontró una supervivencia libre de recurrencia del 62% y una supervivencia global del 69% a los 5 años (36).

La duración óptima de la terapia adyuvante no está bien establecida. Un estudio retrospectivo de pacientes con cáncer del ámpula de Vater en etapa temprana tratados con cirugía y quimioterapia adyuvante indicó que una duración más prolongada de la terapia adyuvante (>6 meses) se asoció con una mayor supervivencia global y supervivencia libre de recurrencia (37). Por otro lado, un estudio retrospectivo de pacientes en estadio III que recibieron quimioterapia adyuvante no encontró ninguna diferencia en la supervivencia libre de recurrencia o la supervivencia global entre los pacientes que recibieron una duración más corta (<6 meses) versus una duración más prolongada (>6 meses) de la terapia adyuvante (38).

En resumen, aunque la evidencia es limitada, el tratamiento adyuvante después de la resección quirúrgica del adenocarcinoma de ámpula de Vater puede mejorar la

supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia en pacientes seleccionados. La quimioterapia adyuvante sola o en combinación con radioterapia es el tratamiento recomendado para pacientes con tumores en estadios avanzados. La duración óptima de la terapia adyuvante no está bien establecida y debe ser evaluada de forma individualizada en cada paciente (34-41).

TRATAMIENTO EN CONTEXTO PALIATIVO

En pacientes con enfermedad avanzada y no candidatos a cirugía curativa, el manejo se enfoca en prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. En este contexto, la quimioterapia se considera como tratamiento de elección.

Esquemas de tratamiento con quimioterapia

La combinación de 5-fluorouracilo, ácido folínico y oxaliplatino (FOLFOX) o la combinación de gemcitabina y oxaliplatino (GEMOX) son opciones de tratamiento bien establecidas en la literatura, mostrando una mediana de supervivencia global de 8-12 meses y una tasa de respuesta del 30-40% (42, 43).

Recientemente, el régimen de FOLFIRINOX (combinación de 5-fluorouracilo, ácido folínico, irinotecán y oxaliplatino) ha sido investigado como opción terapéutica en pacientes con enfermedad avanzada y un buen estado funcional en algunos ensayos clínicos. Los resultados muestran una tasa de respuesta del 32%, mediana de supervivencia global de 24,2 meses y mediana de supervivencia libre de progresión de 6,4 meses (44, 45).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El adenocarcinoma de ámpula de Vater es una neoplasia rara en todo el mundo, con tasas de supervivencia global (SG), supervivencia libre de recurrencia (SLR) y de respuesta pobre. No existe mucha información en la literatura de la descripción de estos desenlaces en México y América Latina.

El adenocarcinoma primario de ámpula de váter (ampuloma) es una neoplasia poco frecuente, pero con una heterogeneidad significativa en el comportamiento clínico a partir de factores histológicos (intestinal vs bilio – pancreático), etapa clínica al diagnóstico y el manejo primario, al ser de incidencia baja, es necesario generar información y presentar una casuística local en un centro de concentración oncológica nacional

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma primario de ámpula de Váter en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2010 a diciembre de 2020?

JUSTIFICACIÓN

Los tumores de ámpula de Vater y de vía biliar son tumores infrecuentes, con tasas de supervivencia global pobres. Se requieren más estudios en nuestro medio para conocer la supervivencia global de estas entidades. Al ser el Hospital de Oncología del Instituto Mexicano del Seguro Social un centro oncológico de concentración, se cuenta con una población de estudio representativa del territorio nacional para explorar los desenlaces planteados en los objetivos del estudio (supervivencia global, así como por estadio clínico y por subtipo histológico, supervivencia libre de enfermedad).

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La tasa de supervivencia global en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de ámpula de Vater tratados en el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI es igual de la reportada en la literatura mundial.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Describir la tasa de supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater de pacientes tratados en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI de enero de 2010 a diciembre de 2020.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

Describir la tasa de supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampula de vater según su estadio clinico

Describir la tasa de supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampula de vater según el subtipo histologico

Describir la tasa de supervivencia libre de enfermedad en pacientes con adenocarcinoma de ampula de vater posterior a recibir tratamiento radical con o sin tratamiento adyuvante.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

- a. Se trata de un estudio de cohorte, retrospectivo, descriptivo.

2. Entorno del estudio

- a. Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social durante el periodo enero de 2010 a diciembre de 2020.

3. Universo de trabajo y tamaño de muestra

- a. Pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Váter tratados en el servicio de Oncología Médica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- b. Tamaño de muestra: No se realiza cálculo del tamaño de la muestra ya que serán incluidos todos los pacientes que se recaben de enero 2010 a diciembre de 2023.

4. Población de estudio

- a. Criterios de inclusión:
 - i. Pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de ampulla de Vater que se hayan diagnosticado de enero de 2010 a diciembre de 2020.
- b. Criterios de exclusión:
 - i. Sitio primario otro ampuloma
 - ii. Sin tratamiento en el hospital de oncologia CMN siglo xxi

c. Criterios de eliminación:

i. Pacientes con perdida se seguimiento

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Tipo de variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Edad	Cuantitativa discreta	Tiempo de vida de una persona medida en años	Número de años devida que el pacienterefiere tener al momento de la consulta	Número de años
Sexo	Cualitativa Nominal Dicotómica	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres	Sexo del paciente	1. Hombre 2. Mujer
Etapas clínicas	Cualitativa ordinal	Extensión del cáncer al momento del diagnóstico basado en el TNM	Etapas al momento del diagnóstico	i. I ii. II iii. III iv. IV
Histología	Cualitativa nominal	Tipo morfológico del tumor con base en el análisis patológico	Nombre del tipo histológico del tumor	Tipos histológicosacorde a la OMS: 1. Intestinal 2. Pancreatobiliar 3. Mixto
Adyuvancia	Cuantitativa Continua	Tratamiento complementario que se administra después del tratamiento primario del cáncer para disminuir el riesgo de recurrencia y eliminar micrometastasis.	Quimioterapia administrada posterior al tratamiento radical.	1. Gemcitabina 2. 5FU/ leucovorin 3. Quimioterapia + radioterapia 4.
Supervivencia general	Cuantitativa	Tiempo entre la aleatorización y la muerte por cualquier causa	Número de meses desde el diagnóstico hasta la muerte	Número en meses

Supervivencia libre de enfermedad	Cuantitativa discreta	Tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o Muerte por cualquier causa, cualquiera que haya ocurrido primero	Número de meses desde el tratamiento hasta nueva aparición/progresión de cáncer	Número de meses
Esquema de quimioterapia	Cuantitativa Continua	Fármacos anticancerígenos utilizados en monoterapia o en combinación.	Tratamiento sistémico administrado durante cualquier fase de la enfermedad	1. Capecitabina 2. 5FU/leucovorin 3. Gemcitabina 4. Folfox 5. Folfiri 6. Gemcitabina + platino 7. Gemcitabina + capecitabina 8. Otros
Fecha de inicio de tratamiento	Cuantitativa	Indicación de tiempo en que se inicia un tratamiento	Fecha	Meses
Fecha final de tratamiento	Cuantitativa	Tiempo en el que se suspende un tratamiento	Fecha	Meses
Primera línea paliativa de tratamiento	Cuantitativa Continua	Tratamiento sistémico administrado como primera opción posterior a la recurrencia de la enfermedad	Quimioterapia sistémica administrada posterior a la recurrencia de la enfermedad	1. Capecitabina 2. 5FU/leucovorin 3. Gemcitabina 4. Folfox 5. Folfiri 6. Gemcitabina + platino 7. Gemcitabina + capecitabina 8. Otros
Segunda línea paliativa de tratamiento	Cuantitativa Continua	Tratamiento sistémico administrado posterior a una primera línea de tratamiento la progresión de la enfermedad	Quimioterapia sistémica administrada posterior a una línea primera línea de tratamiento por progresión de la enfermedad	1. Capecitabina 2. 5FU/leucovorin 3. Gemcitabina 4. Folfox 5. Folfiri 6. Gemcitabina + platino 7. Gemcitabina + capecitabina 8. Otros

Numero de ciclos	Cuantitativa	Cantidad de ciclos de quimioterapia administrada vía intravenosa o vía oral	Numero de ciclos de tratamiento sistémico administrados	Numero de ciclos
------------------	--------------	---	---	------------------

PLAN DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

a. Captura de datos

Los datos de los pacientes se obtendrán del sistema de consulta externa y del expediente físico y se capturarán en una tabla de Excel. No se realizará registro de nombres ni número de seguridad social con el propósito de mantener la confidencialidad de los datos en todo momento.

b. El análisis estadístico se realizará con el programa estadístico SPSS, Se utilizarán medidas de tendencia central para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas de reportaron en proporciones. El cálculo de SLP y SG se realizarán mediante estimaciones por curvas de Kaplan-Meier.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realiza con base a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, así como los códigos y normas internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica. Al ser un estudio retrospectivo con análisis de muestras de tejido, se define como un estudio sin riesgo según lo

estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título Segundo, Capítulo I, Artículo 17, Sección I, por lo que el consentimiento informado de los pacientes será obviado por la no posibilidad de presentar pérdidas por mortalidad. La información se manejará en forma confidencial. Para su cumplimiento se firma una carta de confidencialidad para investigadores y coinvestigadores, así como la emisión de un aviso de privacidad. El estudio se someterá al Comité de Ética e Investigación Local para su aprobación.

CONFIDENCIALIDAD

En ningún momento se divulgará el nombre de los pacientes. Todos los datos serán anónimos. Sólo el equipo de investigación tendrá acceso a la información clínica y de patología así como a los resultados del estudio. Las hojas de recolección de datos serán identificadas con un folio numérico consecutivo que corresponderá con los datos que puedan identificar al sujeto de estudio y solo el equipo de investigación tendrá acceso a los mismos. Toda la información será tratada con la confidencialidad necesaria de acuerdo a los principios de bioética vigentes consignados en la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Este estudio no requiere de ningún tipo de apoyo económico, por lo que no presenta conflicto de interés.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Abr-24	May-24	Jun-24	Jul-24	Ago-24	Sep-24	Oct-24	Nov-24
Elaboración del protocolo								
Registro del protocolo								
Captura de los datos								
Análisis de datos								
Interpretación de resultados								
Formulación de reporte								
Presentación de resultados								

RESULTADOS

Entre enero de 2010 y diciembre de 2020 se registraron 140 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Vater en el hospital de oncología centro médico nacional siglo XXI. Las características clínicas y patologías se resumen en la tabla 1. La mediana al momento del diagnóstico fue de edad fue 59.38 años y prevalencia en el sexo femenino con 54.3%.

El 64.3% de la población fueron diagnosticados en estadio clínico avanzado, correspondiendo el 24% a estadio clínico IIIa (n=34), el 20% a estadio clínico IIIb (n=28) y en estadio clínico IV a un 24.3% (n=24.3%).

El subtipo histológico intestinal se presentó en un 33.6% y el bilio-pancreático en un 12.1%.

Se midieron al momento del diagnóstico bilirrubina total, así como Ca 19.9, teniendo mediana 7.4 ml/dl y 428.1 U/ml respectivamente.

Los pacientes recibieron una media de ciclos como tratamiento adyuvante de 6 ciclos, recibiendo como mínimo 1 ciclo y máximo 10 ciclos.

No. Pacientes	140 (%)
Mediana de edad	59.38 años
Genero	
Hombre	64 (45.7)
Mujer	76 (54.3)
Estadio clínico	
Ia	1 (0.7)
Ib	19 (13.6)
IIa	11 (7.9%)
IIb	13 (9.3)
IIIa	34 (24)
IIIb	28 (20)
IV	34 (24.3)
Subtipo histológico	
Intestinal	47 (33.6)

Bilio- pancreático	17 (12.1)
Mixto	6 (4.3)
No clasificado	68 (48.6)
Otros	2 (1.4)
Marcadores bioquímicos al diagnostico	
Bilirrubina total	7.4 ml/dl
Ca 19.9	428.1 U/ml
Medina de ciclos recibidos	6 ciclos

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes

Supervivencia global

La SG para todos los pacientes a 10 años fue de 30.56 meses (95% CI, 17.072 a 44.06).

Para el EC Ia, fue del 100% (95% CI), EC Ib 23.5% (95% CI); para el estadio IIa, del 54.4% (95% CI) y IIb 58.3%; en el EC IIIa y IIIb tuvieron una supervivencia de 42.4%, 57.1% respectivamente. Por último, en el EC IV se observó una SG 21.2%, con resultados $p < 0.001$.

Por subtipo histológico no hubo una diferencia con $p = 0.65$, teniendo el subtipo intestinal una mediana de 30.26 meses (95% 11.88 a 48.65), subtipo bilio-pancreático 46 meses y el subtipo mixto 100 meses.

Ya que no se tiene un consenso sobre el tratamiento adyuvante en los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de ampulla de Vater, por lo que se administraron diferentes esquemas de tratamiento con SG similares. Las fluoropirimidinas se dieron en monodroga con una mediana de 39.76 meses (95% 2.99 a 76.54) y en duplete con platino se obtuvo una SG de 30.56 meses (95% 9.31 a 51.81).

Otros esquemas fueron gemcitabina monodroga con mediana de 46.63 meses (95% 4.01 a 89.25) en comparación con gemcitabina en combinación platino con resultados de 57.66 meses (95% 2.20 a 113.13).

Cualquiera de los esquemas de quimioterapia recibido de manera adyuvante, no tuvo impacto en la SG con una $P= 0.54$.

Así mismo se analizó la supervivencia en pacientes a los que se les haya realizado resección completa durante la cirugía, en comparación de los que no tuvieron, de los cuales 124/140 pacientes se logró resección completa con una SG 42 meses (95% CI, 27.41 a 57.25) a diferencia de los que no se logró R0 tuvieron una SG de 10.9 meses (95% CI, 7.60 a 14.32), con significancia estadística ($p= <0.001$).

En la figura 1 se muestra la SG de acuerdo por subtipo histológico, etapa clínica y estado de resección.

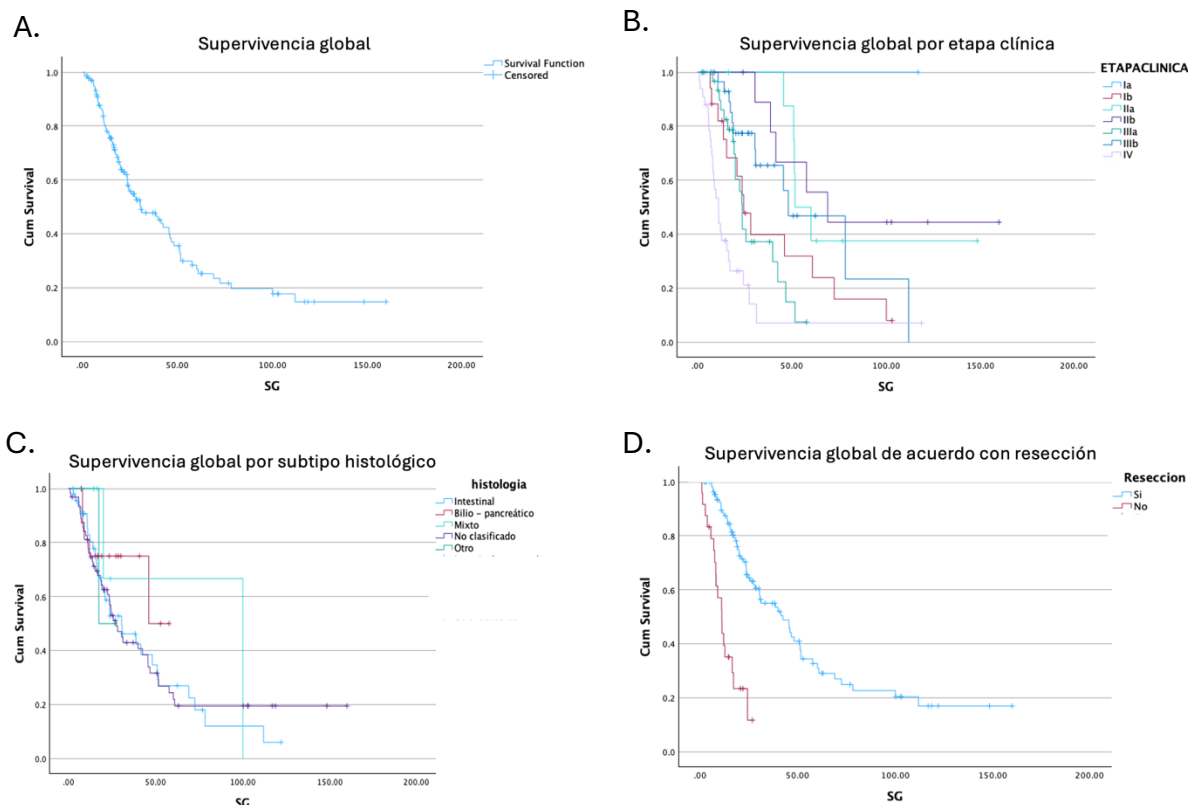


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia global. A) Población total, B) SG según por etapa clínica, C) SG por subtipo histológico, D) SG según su estatus de resección.

Supervivencia libre de recurrencia

La supervivencia libre de recurrencia (SLR) por intención a tratar a 10 años fue de 29.40 meses (95% 20.96 a 37.83).

Por subtipo histológico no hubo una diferencia significativa en la SLR ($p=0.19$), el subtipo intestinal tuvo una mediana de 27.26 meses (95% 1.00 a 55.32), en el subtipo bilio- pancreático con 24.20 meses (95% 13.48 a 34.91) y por último el subtipo mixto con 7.94 meses (95% 16.9 a 48.03).

Un total de 23 pacientes (47.8%) recibieron QT/RT de manera adyuvante con una SLR de 21.66 meses (95% 14.41 a 28.92), en comparación con los 82 pacientes (51.2%) de los pacientes que la recibieron de 32.46 meses (95% 22.70 a 42.22) ($p=0.45$).

En un análisis de acuerdo con su etapa clínica, se vio una mayor SLR en las etapas tempranas en comparación con las etapas avanzadas o metastásica ($p=0.001$), con 100% de los pacientes libres de enfermedad a 10 años en la EC Ia y EC Ib con 57.9%.

En los pacientes con EC IIa la SLR fue de 45.5% y en los EC IIb fue de 69.2%. Para los pacientes con EC IIIa fue de 43.8% y IIIb con 44.4%, finalmente los pacientes con EC IV fue de 50.0%.

Un total de 10 pacientes recibieron fluoropirimidinas como esquema adyuvante con una SLR a 10 años del 70%. Cuando se combinaba con un platino tuvieron 66.7% SLR con una mediana de 24.33 meses (95% 4.08 a 44.58). 22 pacientes recibieron gemcitabina monodroga con una mediana de 21.67 meses (95% 6.83 a 36.49), y

en combinación con un platino tuvieron a 10 años una SLR de 71.4%. Otros esquemas como gemcitabina combinado con capecitabina dieron una SLR del 50%, con mediana de 6.93 meses (95% 1.00 a 19.05), sin encontrar beneficio entre un esquema y otro ($p=0.327$).

En la figura 2 se muestra la SLR de acuerdo por subtipo histológico, etapa clínica, esquema de quimioterapia y QT/RT.

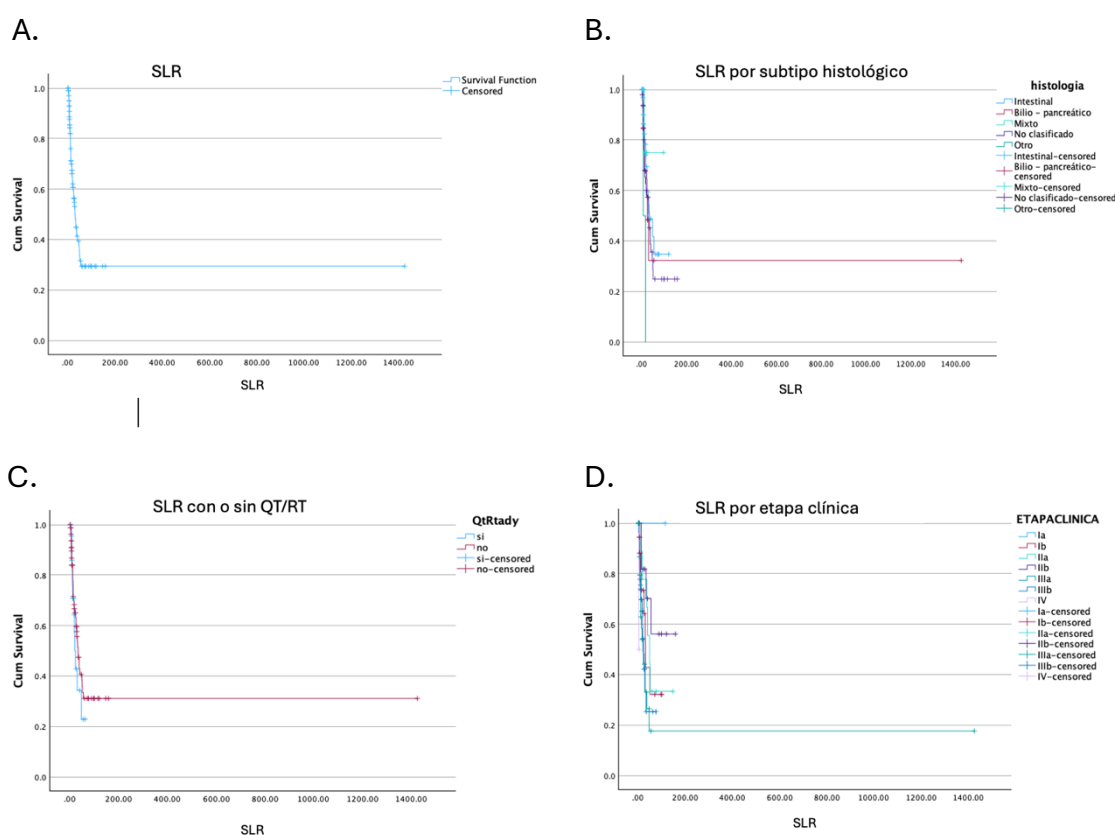


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para supervivencia libre de recurrencia. A) Población total, B) SLR según el subtipo histológico, C) SLR si recibieron o no QT/RT, D) SLR según el estadio clínico

Respuesta a la primera línea de tratamiento.

Un total de 61 pacientes tuvieron recurrencia de la enfermedad y 34 pacientes debutaron con enfermedad metastásica al diagnóstico, recibiendo diferentes esquemas de tratamientos como primera línea entre los más comunes fueron gemcitabina o capecitabina monodroga y en combinación con algún platino (cisplatino y oxaliplatino), obteniendo respuesta objetiva en el 40% de los pacientes, con respuesta completa 2 pacientes (1.4%) , respuesta parcial en 7 pacientes (6.4%) y enfermedad estable en 29 pacientes (27.1%).

DISCUSIÓN

A pesar de los numerosos avances en la atención y la investigación del cáncer, los esfuerzos en enfermedades malignas poco frecuentes como el cáncer de ámpula de Vater siguen siendo un desafío el tratamiento posterior a la resección completa, ya que no hay un estándar de tratamiento, y los datos en su gran mayoría que están disponibles son estudios retrospectivos.

Las fortalezas del estudio presentado son que debido a que es un estudio retrospectivo con un seguimiento de enero de 2010 a diciembre de 2020, el número de pacientes que se logró reportar es superior en comparación de las series reportadas nivel internacional, obteniendo resultados más confiables.

La resección quirúrgica radical con linfadenectomía representa el pilar del tratamiento siendo la pancreaticoduodenectomía (PD) es el estándar actual, con tasas de resección completa de hasta un 50%. En comparación con nuestra población, se logró resección completa en un 85% de los pacientes lo que se

traduce en una SG 42 meses (95% CI, 27.41 a 57.25) a diferencia de los que no se logró R0 tuvieron una SG de 10.9 meses (95% CI, 7.60 a 14.32), con significancia estadística ($p = <0.001$).

La evidencia a nivel mundial sugiere que los subtipos histológicos tienen implicaciones en el pronóstico y en el resultado de estos pacientes. En particular, los adenocarcinomas ampulares con histología bilio- pancreático tienen un resultado mucho peor que aquellos con histología intestinal (mediana de SG de 16 frente a 115,5 meses; $p < 0,001$ respectivamente). Sin embargo, en nuestra población no tuvo un impacto el subtipo histológico, teniendo una SG a 10 años el subtipo intestinal 30.26 meses, bilio- pancreático 46 meses y el subtipo mixto hasta 100 meses.

Mismos resultados se observaron en la SLR sin impacto según la histología que presentaran los pacientes.

Aunque no hay una guía clara con respecto a la terapia adyuvante, los pacientes con carcinomas de ampollas resecados y estadio IB o superior a menudo reciben quimioterapia con o sin radiación con quimioterapia.

En cuanto la QT/RT, múltiples estudios en mayormente retrospectivos y/o tenían un tamaño de muestra limitado, no sugirieron la presencia de un beneficio de supervivencia de la quimioterapia adyuvante, excepto tal vez para un subconjunto de pacientes con factores de riesgo adversos (estadio T, afectación de los ganglios linfáticos, grado histológico) que pueden beneficiarse. En nuestra población los pacientes que recibieron QT/RT adyuvante no tuvo significancia estadística, sin embargo, hay un incremento de 10 meses de SLR a favor de los que no recibieron dicho tratamiento.

El papel de la quimioterapia adyuvante se ha investigado en varios ensayos aleatorios que sugieren un beneficio constante para la gemcitabina y 5FU, teniendo un aumento en la SG de 43 meses a favor de la QT adyuvante, sin diferencia entre los dos esquemas previamente mencionados frente a 35 meses de solo observación (48).

A comparación de lo reportado en la literatura internacional, no hay un beneficio en la SG o SLR con el uso de quimioterapia adyuvante, independientemente del esquema utilizado, teniendo con gemcitabina monodroga 46.63 meses y con fluoropirimidinas 39.76 meses en SG con $P=0.54$.

Las limitaciones de este estudio incluyen que es un análisis retrospectivo, los reportes de patología en su mayoría no contaban con diferenciación ya sea intestinal, bilio- pancreático o mixto. Finalmente, los valores de marcadores tumores no se encontraban reportados por lo que se obtuvo una mediana de los encontrados.

Conclusión

Debido a que el adenocarcinoma de ampulla de Vater se considera una neoplasia rara no se encuentra estandarizado tanto el diagnóstico como el tratamiento.

Se demostró que en etapa clínica la y en pacientes que se lo resección completa, fueron los subgrupos de pacientes que tuvieron mayor beneficio en SG y SLR.

No se puede concluir que un subtipo histológico tenga mejores tasas de supervivencia global en comparación de otro subtipo, así mismo no se logra dilucidar el mejor tratamiento por histología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hendifar AE, Goff SL, Tan BR Jr, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of vater: epidemiology, risk factors, and recent diagnostic and therapeutic advances. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(10):58.
2. Zhang Q, Lu W, Zhang S, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater: a population-based study on incidence, risk factors, and survival in the United States. *J Gastrointest Surg*. 2020;24(2):276-283.
3. Ogura T, Yamao K, Hara K, et al. Clinical impact of the modified staging classification for pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg*. 2011;98(10):1424-1430.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). SEER*Stat database: Incidence-SEER regs limited-use, Nov 2006 sub (1973–2005 varying)-linked to county attributes-total U.S., 1969–2004 counties.
5. Ogura T, Yamao K, Hara K, et al. Clinical impact of the modified staging classification for pancreatic and periampullary carcinomas. *Br J Surg*. 2011;98(10):1424-1430.
6. Verma AM, Patel N, Uppal A, et al. Gender disparities in the presentation, management and outcomes of ampullary adenocarcinoma: a propensity score matched analysis. *HPB (Oxford)*. 2017;19(4):346-352.
7. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. 2006;140(5):764-772.
8. Ma C, Liu Y, Lu C, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of ampullary carcinoma: a population-based retrospective study. *BMC Cancer*. 2019;19(1):242.
9. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 2008;8:170.
10. Pilati C, Shinde J, Alexandrov LB, et al. Mutational signature analysis identifies mutational processes acting in human small intestine adenocarcinoma. *Nat Genet*. 2019;51(5):842-849.
11. Yamashita YI, Nagakawa Y, Nakamura Y, et al. A new histological classification system for ampulla of Vater carcinoma to predict long-term outcome: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*. 2018;25(7):1991-1998.
12. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Clinical outcome of intestinal and pancreatobiliary subtypes of periampullary adenocarcinoma: prognosis and treatment. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48(9):762-768.
13. Ruemmele, P., Dietmaier, W., Terracciano. Histopathologic Features and Microsatellite Instability of Cancers of the Papilla of Vater and Their Precursor Lesions. *The American Journal of Surgical Pathology*, 33(5), 691–704.
14. Kamarajah SK, Burns WR, Frankel TL, et al. Validation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with resected ampullary carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):1063-1070.
15. Han J, Chang Y, Meng Z, et al. Prognostic factors and scoring model for survival in ampullary carcinoma after pancreaticoduodenectomy. *BMC Cancer*. 2018;18(1):343.

16. Kim JH, Lee SH, Park do H, et al. Clinicopathologic analysis of ampulla of Vater carcinoma with reference to the histologic subtypes. *J Korean Med Sci.* 2008;23(5):842-848.
17. Kim RD, Kim JH, Yoo BM, et al. Clinical significance of histologic subtypes in curatively resected ampulla of Vater cancer. *J Korean Surg Soc.* 2011;80(5):313-319. doi: 10.4174/jkss.2011.80.5.313.
18. Ramírez-Vera MA, Sánchez-Pérez B, Orozco-Vargas LC, et al. Carcinoma de la ampolla de Vater: análisis de 34 casos en una institución mexicana de tercer nivel. *Rev Gastroenterol Mex.* 2018;83(3):261-268.
19. Rodríguez-Ortiz L, Iglesias-García J, García-Sánchez V, et al. Adenocarcinoma de la ampolla de Vater: análisis de 53 casos. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103(9):455-463.
20. Adams RB, Allen PJ. Carcinoma of the ampulla of Vater. *Semin Oncol.* 2015;42(1):101-115.
21. Park JS, Yoon DS, Kim KS, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary tumors: diagnostic and prognostic value of histologic subtype. *J Korean Med Sci.* 2005;20(5):766-771.
22. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M. Japanese Association of Biliary Surgery; Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery; Japan Society of Clinical Oncology. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2008;15(1):31-40.
23. Sánchez-Ocaña R, et al. Adenocarcinoma de ampolla de Vater: características clínicas y pronóstico en un hospital de tercer nivel en México. *Revista de Gastroenterología de México.* 2021;86(3):212-218.
24. Taha-Mehlitz S, et al. Ampullary carcinoma: current strategies in diagnostics and therapy. *Viszeralmedizin.* 2015;31(1):16-22.
25. Yuan F, et al. Ampullary carcinoma: a retrospective study of 149 patients from an Eastern center. *Oncology Letters.* 2017;13(3):1503-1508.
26. Kang SH, et al. Clinical features and outcome of ampullary adenocarcinoma: single-center experience. *Gut and Liver.* 2016;10(3):472-477.
27. Taha-Mehlitz S, et al. Ampullary carcinoma: current strategies in diagnostics and therapy. *Viszeralmedizin.* 2015;31(1):16-22.
28. Yuan F, et al. Ampullary carcinoma: a retrospective study of 149 patients from an Eastern center. *Oncology Letters.* 2017;13(3):1503-1508.
29. Robert PE, Leux C, Ouaisi M. Predictors of long-term survival following resection for ampullary carcinoma: a large retrospective French multicentric study. *Pancreas.* 2014 Jul;43(5):692-7.
30. Kim DH, Kim HK, Kim SY, et al. Factors predicting long-term survival following curative resection for ampulla of Vater carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2012;16(12):2218-2225.
31. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg.* 1997 May;225(5):590-9.
32. Wu X, Guo J, Liu J, et al. Predictors of survival and recurrence after curative resections of ampulla of Vater carcinomas: a retrospective study of 166 patients from multiple institutions. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015;141(5):961-970.

33. Riediger H, Keck T, Wellner U, zur Hausen A, Adam U, Hopt UT, Makowiec F. The lymph node ratio is the strongest prognostic factor after resection of pancreatic cancer. *J Gastrointest Surg.* 2009;13(7):1337-1344.
34. NCCN Guidelines Version 2.2023. Pancreatic Adenocarcinoma. National Comprehensive Cancer Network.
35. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA.* 2013;310(14):1473-1481.
36. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(12):1200-1210.
37. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(5):1319-1326.
38. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007;297(3):267-277.
39. Stocken DD, Büchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomised adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2005;92(8):1372-1381.
40. Heinrich S, Pestalozzi BC, Schäfer M, et al. Prospective phase II trial of neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and cisplatin for resectable adenocarcinoma of the pancreatic head. *J Clin Oncol.* 2008;26(15):2526-2531.
41. Jang JY, Han Y, Lee H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg.* 2018;268(2):215-222.
42. Bria E, Milella M, Gelibter A, et al. Gemcitabine-based combinations for inoperable pancreatic cancer: have we made real progress? Results of a 7-year experience at the Regina Elena National Cancer Institute. *Ann Oncol.* 2006;17 Suppl 7:v74-v80.
43. Valle JW, Furuse J, Jitlal M, et al. Cisplatin and gemcitabine for advanced biliary tract cancer: a meta-analysis of two randomised trials. *Ann Oncol.* 2014;25(2):391-398.
44. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1817-1825.
45. Peddi PF, Lubner S, McWilliams R, et al. Multi-institutional experience with FOLFIRINOX in pancreatic adenocarcinoma. *JOP.* 2012;13(5):497-501.
46. Kavanagh BD, Pan CC, Dawson LA, et al. Radiation dose-volume effects in the stomach and small bowel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76(3 Suppl):S101-S107.

47. Wiedmann MW, Mössner J. Cetuximab plus gemcitabine/oxaliplatin (GEMOXCET) in first-line metastatic pancreatic cancer: a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2011;105(11):1854-1860
48. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2014:112-5.

Anexos

Anexo 1. Estadificación TNM del cáncer de ampula de Vater AJCC UICC 8.^a edición

Tumor primario (T)	
Categoría T	Criterio T
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No hay evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	El tumor se limita al ampulla de Vater o al esfínter de Oddi o el tumor invade más allá del esfínter de Oddi (invasión periesfintérica) y/o dentro de la submucosa duodenal
T1a	Tumor limitado al ampulla de Vater o al esfínter de Oddi
T1b	El tumor invade más allá del esfínter de Oddi (invasión periesfintérica) y/o dentro de la submucosa duodenal
T2	El tumor invade la muscularis propia del duodeno
T3	El tumor invade directamente el páncreas (hasta 0,5 cm) o el tumor se extiende más de 0,5 cm dentro del páncreas, o se extiende al tejido peripaneático o periduodenal o a la serosa duodenal sin afectar el eje celíaco o la arteria mesentérica superior
T3a	El tumor invade directamente el páncreas (hasta 0,5 cm)
T3b	El tumor se extiende más de 0,5 cm dentro del páncreas, o se extiende al tejido peripaneático o periduodenal o a la serosa duodenal sin afectar el eje celíaco o la arteria mesentérica superior
T4	El tumor afecta el eje celíaco, la arteria mesentérica superior y/o la arteria hepática común, independientemente del tamaño
Ganglios linfáticos regionales (N)	
Categoría N	Criterio N
Nx	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

N1	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos regionales
N2	Metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
Categoría M	Criterio M
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

TNM: tumor, ganglio, metástasis; AJCC: American Joint Committee on Cancer; UICC: Union for International Cancer Control.

Anexo 2. Estadio clínico

Estadio clínico			
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1a	N1	M0	IIIA
T1b	N0	M0	IB
T1b	N1	M0	IIIA
T2	N0	M0	IB
T2	N1	M0	IIIA
T3a	N0	M0	IIA
T3a	N1	M0	IIIA
T3b	N0	M0	IIB
T3b	N1	M0	IIIA
T4	Cualquier N	M0	IIIB
Cualquier T	N2	M0	IIIB
Cualquier T	Cualquier N	M1	IV

Anexo 3. Hoja de Recoleccion de datos



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. INFORMACIÓN DEL PACIENTE

FOLIO IDENTIFICADOR _____

EDAD: _____ SEXO: _____

2. INFORMACIÓN GENERAL DE LA NEOPLASIA

FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

TNM Y EC INICIAL: _____

SUBTIPO HISTOLOGICO: _____

3. TRATAMINETO E INTERVENCIONES

FECHA DE DIAGNÓSTICO: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO SISTÉMICO ADYUVANTE: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO EN ADYUVANCIA: _____

INICIO DE VIGILANCIA ACTIVA: _____

FECHA DE ÚLTIMA VALORACIÓN A SERVICIO DE ONCOLOGÍA
MÉDICA: _____

PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD: _____

PERIODO LIBRE DE PROGRESION: _____

FECHA DE PROGRESION: _____

FECHA DE RECURRENCIA POR IMAGEN: _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO EN 1ERA LINEA PALIATIVA : _____

NUMERO DE CICLOS RECIBIDOS EN 1ERA LINEA PALIATIVA : _____

FECHA DE 2DA PROGRESION DE LA ENFERMEDAD: - _____

FECHA DE INICIO DE TRATAMIENTO 2DA LINEA PALIATIVA: _____

TRATAMIENTO RECIBIDO EN 2DA LINEA PALIATIVA : _____

NUMERO DE CICLOS RECIBIDOS EN 2DA LINEA PALIATIVA : _____

Anexo 4. Cartas de confidencialidad y ética

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
COMITÉ DE ETICA EN INVESTIGACIÓN
AVISO DE PRIVACIDAD**

Aviso de Privacidad: Documento físico, electrónico o en cualquier otro formato generado por el responsable que es puesto a disposición del titular, previo al tratamiento de sus datos personales, de conformidad con el artículo 15 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares. “El responsable en este caso es el investigador (a) responsable y el Titular el (la) participante”.

Título del Proyecto: “Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI”

Registro: Pendiente

Investigador(a) Responsable de recabar sus datos personales, del uso que se le dé a los mismos y de su protección:

Nombre: Dr. Abdel Karim Dip Borunda

Domicilio: Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col Doctores, CP 06720

Teléfono: 55 56275900

Correo electrónico: abel.dip@imss.gob.mx

Tipo de información que se solicitará:

Su información personal será utilizada con la finalidad de conocer supervivencia global, supervivencia por etapa clínica y subtipo histológico así como el periodo sin enfermedad que presentan los pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater tratados en el hospital de oncología centro médico nacional siglo XXI en el periodo enero 2013- diciembre 2020 para lo cual requerimos obtener los siguientes datos personales: edad, sexo, reporte de patología, estudios de imagen y laboratorio, así como otros datos considerado como sensibles de acuerdo a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, tales como: información el padecimiento oncológico que padece y los tratamientos que se han recibido.

Es importante que usted sepa que todo el equipo de investigación que colabora en este estudio se compromete a que todos los datos proporcionados por usted sean tratados bajo medidas de seguridad y garantizando siempre su confidencialidad. En el caso de este proyecto las medidas que se tomarán para ello serán: Toda la información que usted nos proporcione para este estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrán ser identificados.

Usted tiene derecho de acceder, rectificar y cancelar sus datos personales, así como de oponerse al manejo de los mismos o anular el consentimiento que nos haya otorgado para tal fin, presentando una carta escrita dirigida a el/la Investigador(a) Responsable Dr. Abdel Karim Dip Borunda (médico adscrito al servicio de oncología médica al siguiente número de teléfono 5556276900 en un horario de 07:00-21:00 horas, o al correo electrónico abel.dip@imss.gob.mx, o a la oficina del Presidente del Comité de Ética en Investigación del Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional Siglo XXI, Dra. Itze Paloma Álvarez Mora, ubicado en Avenida Cuauhtémoc Núm. 330, Col. Doctores, CP 06720, Correo electrónico: comite.eticaonco@gmail.com.

Asimismo, le aclaramos que la información de sus datos personales no será compartida y manejada por personas distintas a esta institución.

Declaración de conformidad

Si usted no manifiesta oposición para que sus datos personales se compartan con las instancias mencionadas, se entenderá que ha otorgado su consentimiento para ello.

En caso de no estar de acuerdo favor de marcar el siguiente cuadro.

☐ No consiento que mis datos personales sean transferidos en los términos que señala el presente aviso de privacidad.

Nombre y firma autógrafa del (la) titular Abdel Karim Dip Borunda

FECHA:

☐ Sí aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio prospectivo.

☒ No aplica firma del sujeto de estudio en el aviso de privacidad ya que es un estudio retrospectivo y no se tendrá contacto con él.

Firma y nombre del investigador principal: Abdel Karim Dip Borunda

Firma y nombre de los co-investigadores: _____

Firma y nombre del alumno: Mariag José Buenfil Trejo

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

**CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS, y/o CO-
INVESTIGADORES/AS**

Ciudad de México, a 21 de junio de 2024

Yo Abdel Karim Dip Borunda investigador/a del HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, hago constar, en relación con el protocolo No. Pendiente

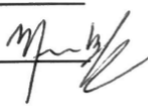
Titulado: Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ampulla de Vater en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente

Firma y nombre del investigador principal ABDEL KARIM DIP BORUNDA 

Firma y nombre de los co-investigadores _____

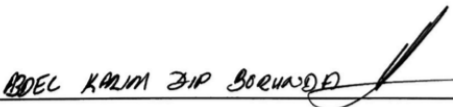
Firma y nombre del alumno Mariacristina Buenfil Trejo 

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Abdel Karim Dip Borunda, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI** y cuyo(a) investigador(a) responsable es Abdel Karim Dip Borunda.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.



Nombre del investigador responsable, firma y fecha

**CARTA COMPROMISO DE CONFIDENCIALIDAD DESEMPEÑANDO FUNCIONES
COMO: Revisor(a) De Expedientes Clínicos/Otros)**

Yo, Mariajosé Buenfil Trejo, en mi carácter de REVISOR(A) DE EXPEDIENTES CLÍNICOS, entiendo y asumo que, de acuerdo al Art.16, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es mi obligación respetar la privacidad del individuo y mantener la confidencialidad de la información que se derive de mi participación en el estudio: **Supervivencia global en pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI** y cuyo(a) investigador(a) responsable es Abdel Karim Dip Borunda.

Asimismo, entiendo que este documento se deriva del cumplimiento del Art. 14 1 de la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares a la que está obligado todo(a) investigador(a).

Por lo anterior, **me comprometo a no comentar ni compartir información obtenida a través del estudio mencionado, con personas ajenas a la investigación**, ya sea dentro o fuera del sitio de trabajo, con pleno conocimiento de que la violación a los artículos antes mencionados es una causal de despido de mis funciones.

Mariajosé Buenfil Trejo 

Nombre del alumno responsable, firma y fecha