



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**“FENOTIPO HISTOLÓGICO COMO FACTOR PRONÓSTICO EN
CÁRCINOMA DE ÁMPULA DE VATER”**

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
SUB-ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA

P R E S E N T A

Dr. Jorge Arturo Alatorre Alexander

TUTOR

Dr. Fidel David Huitzil Meléndez

México, D. F., agosto de 2011





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.

Autorización:

Dr. Fidel David Huitzil Melendez

Tutor de Tesis

Médico Adscrito Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Profesor Adjunto del Curso de Oncología Médica

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Eucario Leon Rodriguez

Coordinador de Oncología

Departamento de Hematología y Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Profesor titular del curso de Oncología Médica

Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Luis F. Uscanga Dominguez

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Colaboradores

- **Dr. Daniel Montante Montes de Oca.** Médico Adscrito del Servicio de Patología.
- **Dr. Fredy Chable Montero.** Médico Residente de Patología Oncológica.
- **Dra. Sandra Iliana Pérez.** Médico Residente de Medicina Interna.
- **Dra. Guadalupe Méndez.** Médico Residente de Radio-oncología.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

En esta tesis deseo agradecer de forma muy especial a mis maestros, que debido a su experiencia, ejemplo, conocimiento y pasión me han ayudado a trazar mi camino. Como maestros no me refiero solo a personas con las que me he topado enseñando dentro de un salón de clases, sino más bien me refiero a aquellas personas que han influido en diferentes aspectos de mi vida y que lograron transmitirme un mensaje, una reflexión o una duda. La vida ha sido muy generosa conmigo y a puesto a mi disposición un número impresionante de personas con estas características. Algunos de ellos pertenecen a mi familia, otros me los encontré en instituciones en donde tuve la oportunidad de formarme y a un número importante de ellos simplemente la vida de alguna forma me los ha acercado. Esta tesis se las dedico con todo mi cariño y admiración a todos ellos y les agradezco su paciencia, apoyo y confianza.

Quisiera mencionar a algunos de estos maestros que de una forma u otra han contribuido a que yo hoy sea quién soy. De antemano ofrezco disculpas porque no me es posible mencionarlos a todos.

A mi mamá porque en vida fue ejemplo de equilibrio y su partida me llevo a darle un mejor sentido a mi caminar. Mi padre me enseñó que si uno se descuida el sistema te puede absorber y que nunca es demasiado tarde para mejorar. De Fer he aprendido la importancia de romper paradigmas y a comprometerme con mis sueños a pesar de las circunstancias. Quique me ha llevado por un mundo completamente diferente, un mundo donde las limitaciones son las que cada uno se pone y en donde la nobleza del espíritu es quizá el valor más importante con el que cuenta un ser humano. A mi familia y amigos su cariño y comprensión durante todo este tiempo.

También es importante agradecer al INCMNSZ, mi “Alma Mater”, mi hogar, un oasis que me permite soñar por un México mejor. A los doctores Eucario León, David Huitzil y Roberto de la Peña por mostrarme un mundo nuevo e interesante y que debido a su capacidad de análisis me han ayudado a pensar como oncólogo. Al Dr. Alejandro Zentella por enseñarme que un excelente científico debe ser antes que cualquier otra cosa un excelente ser humano y desde luego a mis compañeros, que dejaron de serlo para convertirse en amigos entrañables y maestros a la vez. Gracias al Dr. Alvaro Aguayo por creer en mí. Al INCAN por haberme abierto sus puertas para compartir estos últimos meses su conocimiento.

No sé si todo este esfuerzo de tantos años hubiera tenido el mismo desenlace a no ser por personas con una forma de pensar diferente, que me enseñaron no solo con palabras sino con su ejemplo que **SÍ SE PUEDE**: El Dr. Gerardo Reed, mi tío el Dr. Manuel I. Fierro, mi compadre el Dr. Silvio Carmona, mi tío el Dr. Héctor Fix Zamudio, mi tío el Ing. Carlos E. Fix, el Dr. Jaime Morales y el Dr. Jaime de la Garza. Como aquellos, que en su gran mayoría, no coincidieran en tiempo conmigo y me dejaron esa misma enseñanza: Galileo, Ernesto, Vincent, Henry, Thomas, Mohandas, Nelson, Albert, Benjamin, Charles, Martin, Jack, Vivian y Dennis entre otros.

Nunca podré agradecer de forma suficiente a todas aquellas personas que me enseñaron la oncología con su vida y sufrimiento, mis pacientes. Ellos fueron y son mis más grandes maestros y a ellos les dedico con mucho amor no sólo esta tesis, sino mi vida profesional, que considero una de las partes más importantes de mi vida.

Jorge Arturo Alatorre Alexander

Agosto 2011

“Lo más incomprensible del Universo es que sea comprensible”

Albert Einstein

ÍNDICE

Página

Introducción.....	9-22.
1. Tumores Periapulares.	
2. Ámpula de Vater	
a. Epidemiología	
b. Histología	
c. Fisiopatología	
d. Cuadro Clínico	
e. Diagnóstico y Estadaje	
f. Sobrevida según estadio	
g. Factores de recurrencia y sobrevida posresección	
h. Fenotipo Histológico	
i. Tratamiento	
j. Referencias	
Planteamiento del Problema.....	40
Justificación.....	40
Hipótesis.....	42
Objetivos generales.....	41
Objetivos secundarios.....	41
Material y Métodos.....	43
1. Planeación del estudio.	
2. Selección de la muestra.	
3. Criterios de Selección	
4. Análisis Estadístico	
5. Recursos para el Estudio	

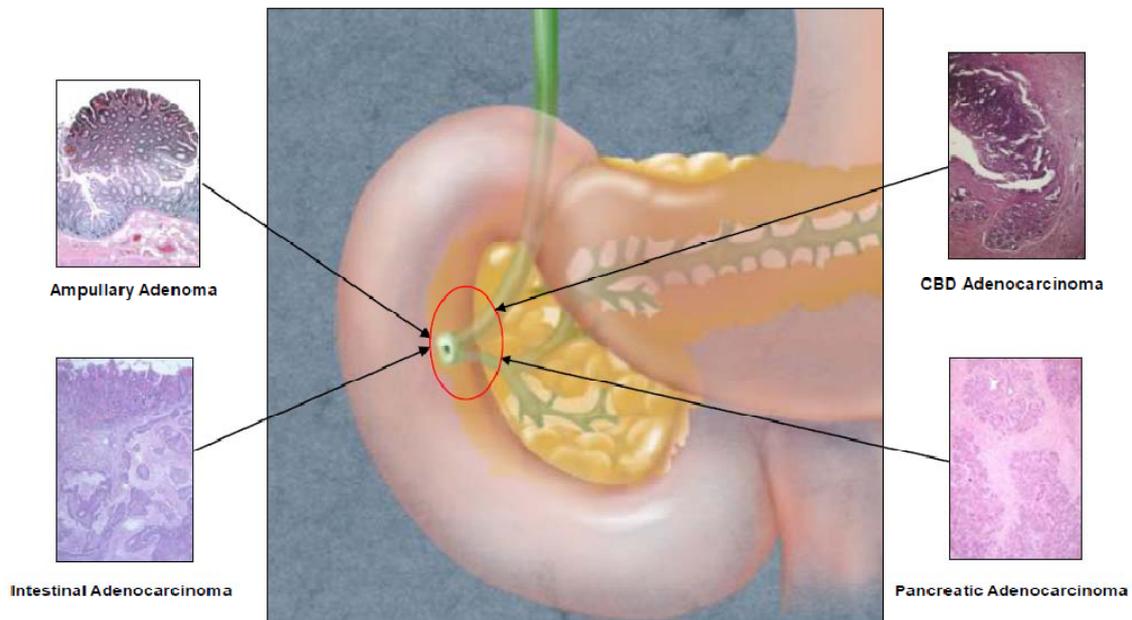
Resultados.....	49
Conclusiones.....	
Discusión.....	62
Apéndice.....	65

INTRODUCCIÓN

El rumbo de la oncología moderna está cambiando. En sus inicios debido al poco entendimiento de la célula y la genética los avances en el tratamiento del cáncer eran modestos. Actualmente en la mayoría de los tumores aunque ha habido un avance, este aún dista mucho de dar los resultados que todos los que nos enfrentamos al tratamiento de este padecimiento quisiéramos. Pero el conocimiento sigue creciendo día con día y eso nos ha permitido darnos cuenta de que aunque el cáncer se origine en un sitio anatómico dado, sus características biológicas pueden ser muy diferentes. Probablemente los mejores ejemplos son el cáncer de mama y el cáncer de pulmón, en donde el pronóstico y el tratamiento depende cada día más de marcadores moleculares que se encuentran expresados en la célula tumoral y que se relacionan con su agresividad y/o respuesta terapéutica.

Este trabajo está basado en este principio, identificar al fenotipo en carcinoma de ámpula de Vater como un factor pronóstico independiente, que nos permita tener una mayor comprensión del comportamiento biológico de este tumor, con la idea de que los tumores con fenotipo pancreatobiliar son tumores más agresivos que aquellos con fenotipo intestinal. Esta teoría en caso de ser comprobada nos permitiría ver al ámpula de Vater como una enfermedad heterogénea y apoyar estudios para evaluar respuesta a la quimioterapia basados en el fenotipo. Hasta el momento no existe ningún estándar de tratamiento para pacientes que desarrollaron esta enfermedad que aunque poco frecuente es sumamente interesante.

1. TUMORES PERIAMPULARES

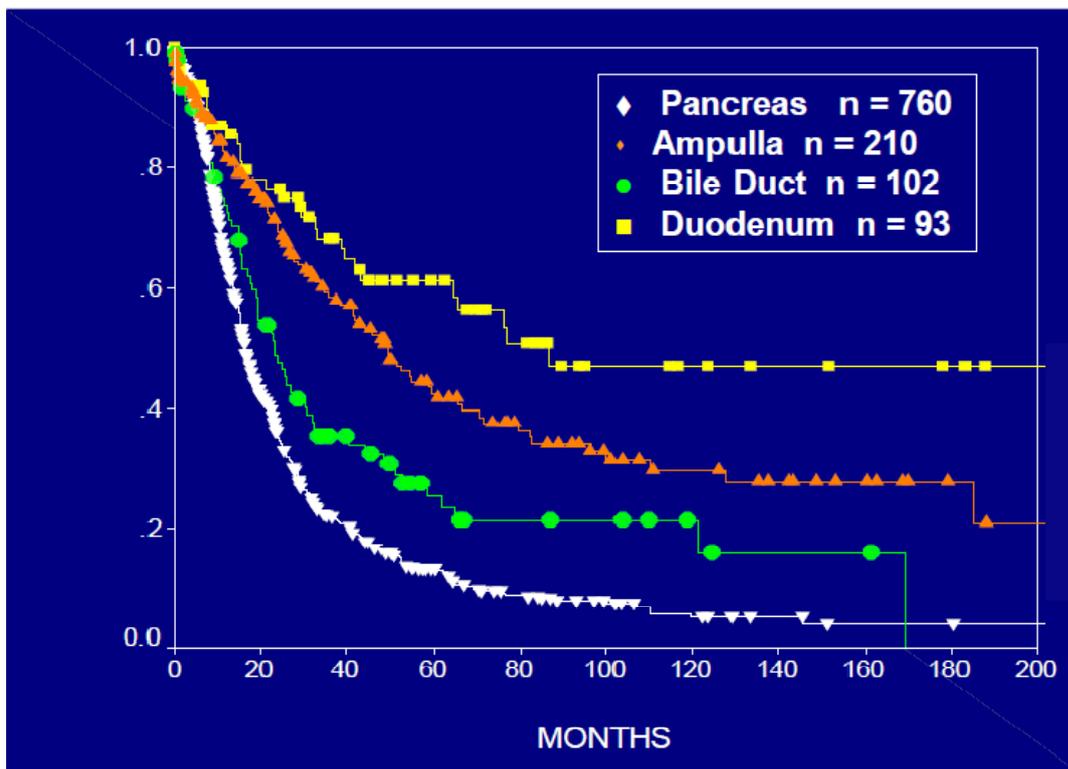


El ámpula de Vater es una estructura localizada en la segunda porción del duodeno y está formada por las porciones distales del conducto biliar común y del conducto pancreático, así como un pequeño segmento de mucosa duodenal. Los tumores periampulares por lo tanto son carcinomas que pueden ser originados ya sea en el páncreas, la vía biliar distal, el duodeno o en el ámpula per se. Es importante señalar que el origen de los tumores periampulares correlaciona con diversas características clínico-patológicas y el pronóstico. Los tumores ampulares presentan con menos frecuencia invasión linfocelular, perineural y afección ganglionar comparativamente con tumores de páncreas y vía biliar distal[1-6]; y se encuentran generalmente en etapas más tempranas, lo que permite realizar resecciones con intento curativo en un

mayor número de pacientes [7, 8] . Todo ello en conjunto se correlaciona con un mejor pronóstico. La mediana de sobrevida de tumores de ámpula, páncreas, vía biliar y duodeno es de 46, 10.5, 20, NA (no alcanzada) meses y la sobrevida global a 5 años varía entre 31.8%, 10.5%, 27% y 29% respectivamente [1, 3-6, 9]).

Tabla 1. Cohortes de pacientes con carcinomas periampulares: pronóstico

Autor/Año	n=	Ámpula			Páncreas			Vía biliar			Duodeno		
		n=	SG (%)	SM (m)	n=	SG	SM (m)	n=	SG	SM (m)	n=	SG (%)	SM (m)
Nakase 1977	2,637	459	6	22.7	1,819	3%	12.3	309	5	17.5	50	7	19
Chan 1995	60	29		9	20		18	7		24	4		----
Yeo 1998	242	46	39	49	148	15%	12	30	27.3	22	17	59	NA
Sommer ville 2009	104	39	31.8	17	68	10.5	9	----			---		
Hatzaras 2010	346	79	42.1	44.3	249	14.4	17.1	18	27.3	17.9	---		



$p < 0.0001$

2. ÁMPULA DE VATER

2.a Epidemiología

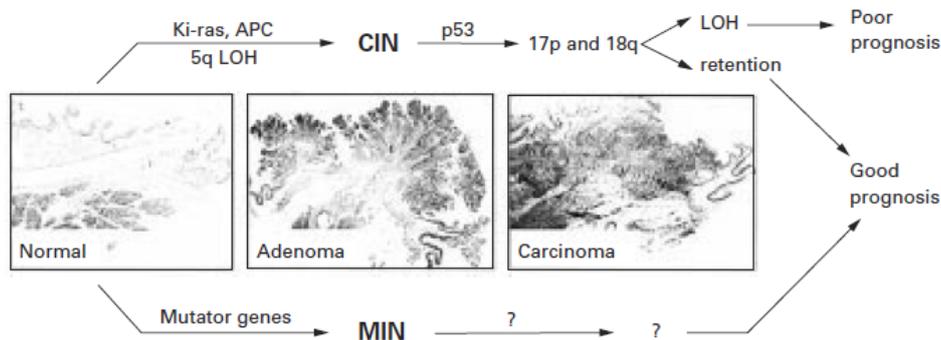
Los tumores localizados en el ámpula de Vater generalmente son malignos (75-90%) [10-12]. El carcinoma de ámpula de Vater es una neoplasia muy poco frecuente. En EUA su incidencia se estima en 5.5 casos por millón de habitantes por año, representando el 0.5% de los tumores del tracto gastrointestinal y del 15-25% de las neoplasias periampulares. Se encuentra más frecuentemente en hombres que en mujeres [13].

2.b Histología

Existen varios tipos histológicos en el cáncer del ámpula, los más frecuentes son el adenocarcinoma NOS (73%), el adenocarcinoma papilar (9.74%), adenocarcinoma originado en un adenoma vellosos (6%) y otros (11.3%) (Albores-Saavedra libro).

2.c. Fisiopatología

La mayoría de los tumores de ámpula se derivan de adenomas. Estas lesiones preneoplásicas se pueden evidenciar entre el 30-90% del cáncer de ámpula (Fisher 2004). Es importante considerar que muchos patólogos no informan de la presencia de un adenoma ante la presencia de un adenocarcinoma franco y por eso existe tanta variabilidad en los distintos reportes (diapos de Albores).



La mayoría de los adenomas y adenocarcinomas se originan de forma esporádica, con una mediana de edad de 65 años. El 11% aproximadamente progresan en grado de displasia y un 1% a carcinoma (Burke 1995). Esta secuencia de adenoma a adenocarcinoma se encuentra mejor ejemplificada con los pacientes que padecen poliposis adenomatosa familiar (PAF). En este grupo de pacientes el riesgo de desarrollar cáncer de ámpula está incrementado sustancialmente (Church 2003). La PAF es un trastorno genético autosómico dominante que se caracteriza por mutaciones en el gen de APC, lo

que predispone a la aparición de múltiples adenomas, predominantemente colorectales, favoreciendo el desarrollo de cáncer colorrectal en prácticamente el 100% de las personas con esta mutación. Los adenomas duodenales en este grupo de pacientes se presentan entre el 80 a 90% y de ellos entre el 1-12% desarrollan cáncer periampular (Church 2003).

Es por ello que la primera causa de muerte en pacientes con PAF que fueron sometidos a colectomía profiláctica es el cáncer de ámpula de Vater, ya que este grupo presenta un riesgo estimado que varía entre 100 y 250 veces más comparativamente con el riesgo de la población general (Church 2003, Kadmon 2001), teniendo una edad de presentación menor (media de 45 años) a diferencia del cáncer esporádico que se presenta a mayor edad (Galle 1999).

El Cáncer de Colon Hereditario no Polipósico HPNCC (Lynch 1993) también ha sido asociado al carcinoma de ámpula, aunque la incidencia es muy baja en las familias con este tipo de cáncer hereditario.

En contraste con los pólipos adenomatosos, algunas lesiones precancerosas se presentan como lesiones planas, displasia micropapilar o carcinoma in situ (Burke 1995). Estas neoplasias intraepiteliales frecuentemente involucran partes más profundas de la mucosa ampular, conducto biliar distal o conducto pancreático y frecuentemente se asocian a carcinoma invasor (Albores Libro).

Otros factores que se han asociado a predisposición al cáncer de ámpula y que se encuentran menos estudiados son: 1) la infección crónica por fasciola hepática (Fisher 2000 libro), 2) La neurofibromatosis tipo I (Costi 2001), 3) El síndrome de Muir Torre (Matthews 2002) y 4) La exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (Brant-Rauf 1987).

2.d Cuadro clínico

Los síntomas más frecuentemente encontrados en carcinomas de ampulla de Vater son: ictericia obstructiva (80%), dolor abdominal (45%), fiebre (45%), así como esteatorrea, pérdida de peso y fatiga (Monson 1991).

2.e Diagnóstico y Estadíaje

Para establecer el diagnóstico se requiere visualizar un tumor ampular mediante estudios endoscópicos y establecer malignidad mediante toma de biopsia. La colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) es el estudio de elección para este fin. Cabe mencionar que las biopsias sólo se encuentran positivas en el 50% de las ocasiones y una biopsia negativa no descarta la posibilidad de carcinoma de ampulla de Vater cuando se ha observado endoscópicamente una lesión sospechosa (Yamaguchi 1990).

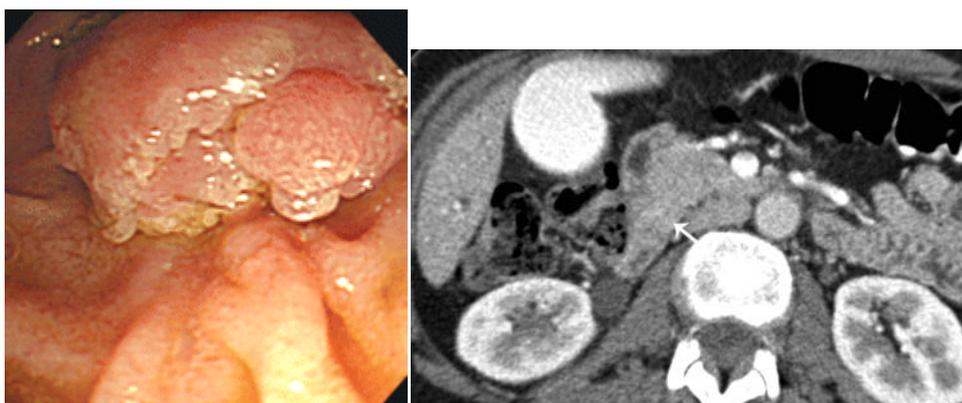


Fig. X CPRE y Tomografía Axial Computada en pacientes con carcinoma de ampulla de Vater

Los estudios de imagen permitirán establecer la etapa clínica global y discernir pacientes con enfermedad avanzada candidatos a tratamiento paliativo de aquellos pacientes con enfermedad localizada candidatos a resección con intención curativa.

Para determinar la extensión del tumor (T) y el estado ganglionar (N) se recomienda realizar un ultrasonido transendoscópico (USTE). La exactitud diagnóstica para determinar el T varía entre 70-90% (Quirk 1997, Cannon

1999, Buscail 1999). El USTE permite evaluar la cadena ganglionar retroduodenopancreática y la cadena mesentérica superior con una sensibilidad del 67% y 96% respectivamente, lo que permite una adecuada evaluación de los ganglios regionales (Itoh 1997). El USTE permite realizar biopsia de ganglios regionales sospechosos (> 1 cm) con una exactitud diagnóstica del 88% (Chang KJ, Gastrointest Endosc. 1997; 45 (5):387.).

La tomografía axial computada (TAC) es el estudio más útil para evaluar la presencia de metástasis a distancia. La eficacia de la TAC para evaluar las lesiones ampulares es de tan solo un 20%, por lo que no se considera un estudio útil para este fin (Skordilis 2002).

Aproximadamente entre el 60-70 % de los carcinomas ampulares a la presentación se encuentran con enfermedad loco-regional, un 13-35% se encuentran con enfermedad localizada y sólo entre 3.6-11% se encuentran con enfermedad a distancia (Albores 2009)

Estudios de laboratorio

Los exámenes de laboratorio no nos permiten establecer un diagnóstico de carcinoma de ámpula de vater, pero reflejan la presencia de colestasis secundaria a una lesión ampular. Es por ello que es frecuente encontrar pruebas de funcionamiento hepático que muestran un patrón colestásico. Los pacientes que desarrollan ictericia obstructiva tienden a tener un peor

pronóstico comparativamente con aquellos que no la desarrollan (70 vs 34% de sobrevida a 5 años) (Kamisawa T, J Clin Gastroenterol. 2006;40(2):162)

Los marcadores tumorales no son específicos de carcinoma ampulares y tienen un papel en el diagnóstico muy limitado. Algunos de los tumores ampulares se asocian con incrementos del antígeno CA 19-9 y /o ACE, por lo que son estudios que pueden contribuir al seguimiento en este grupo de pacientes. La elevación de ambos se ha asociado con pobre pronóstico. (J Gastrointest Surg. 2008;12(8):1422)

2.f Sobrevida según el estadio:

La sobrevida a 5 años en tumores de Ámpula de Vater resecaos según el estadio clínico según el SEER (Surveillance Epidemiology and End Results) en Estados Unidos la sobrevida global y la cáncer específica a 5 años es de la 60/74, Ib 57/66, IIa 30/41, IIb 22/30, III 27/34, IV 0/0 (O Connel 2008).

2.g Factores pronósticos de recurrencia y sobrevida posterior a resección con intención curativa

El 80% de los pacientes con cáncer de ámpula son sometidos a una resección con intento curativo. Desafortunadamente prácticamente la mitad de ellos recurrirán y morirán por esta enfermedad. Se han identificado diversos factores asociados a recurrencia y muerte en pacientes sometidos a resección por cáncer de ámpula, que se consideran independientes a la etapa clínica (ver tablas 2 y 3).

Tabla 2 Factores asociados a recurrencia

	n=	Rec(%)	Tiempo medio Recurrencia (m)	Recurrencia 5 años (%)	RR	95% IC	p=
GANGLIOS							
Park 2007	87	37 (45)	29	38 (N+) 85 (N-)	----	-----	0.001

INVASION VASCULAR								
	Woo 2007	163	45(27)	-----	-----	8.6	2.4 – 3.02	0.001
INVASION PERINEURAL								
	Woo 2007	163	45(27)	-----	-----	2.4	1.2 – 4.8	0.01
INVASION AL PANCREAS								
	Hsu 2007	130	57 (42)	-----	-----	2.9	1.05 – 8.1	0.04

Tabla 3 Factores asociados a sobrevida

	n=	Seguimiento (m)	Sobrevida Media (m)	Sobrevida 5 años (%)	RR	95% IC	P=
GANGLIOS							
Howe 1998	101	22.4	69.7 (N-) 23 (N+) p=0.04	-----	---		
Brown 2005	51	42	NA (N-) 20 (N+)	78 (N-) 25 (N+)	5.2	1.2-21.9	0.02
Qiao 2007	127	38.5	90 (N-) 23 (N+) p=<0.001	59 (N-) 16.3(N+)	3.34	1.12-7.38	0.005
Hsu 2007	135	52	NA (N-) 22 (N+)	53.7(N-) 19.1(N+)	2.1	1.1-5.3	0.03
INVASION PERINEURAL							
2001 Sudo	46	86	-----	94 (-) 26(+)	9.87	1.36 – 71.6	0.024
2003 Duffy	51	46.9	-----	-----	20.1	-----	<0.01
INVASION PANCREATICA							
Beger 1999	126	----	-----	-----	3	-----	0.001
2007 Hsu	135	52	NA (-) 22 (+)	63 (-) 20.5(+)	2.1	1.07 – 4.4	0.03
BORDES							
1998 Howe	101	22.4	59 (-) 11.3(+)				0.02

La presencia de ictericia obstructiva (Kamisawa 2006), el grado histológico, elevación de marcadores tumorales como antígeno

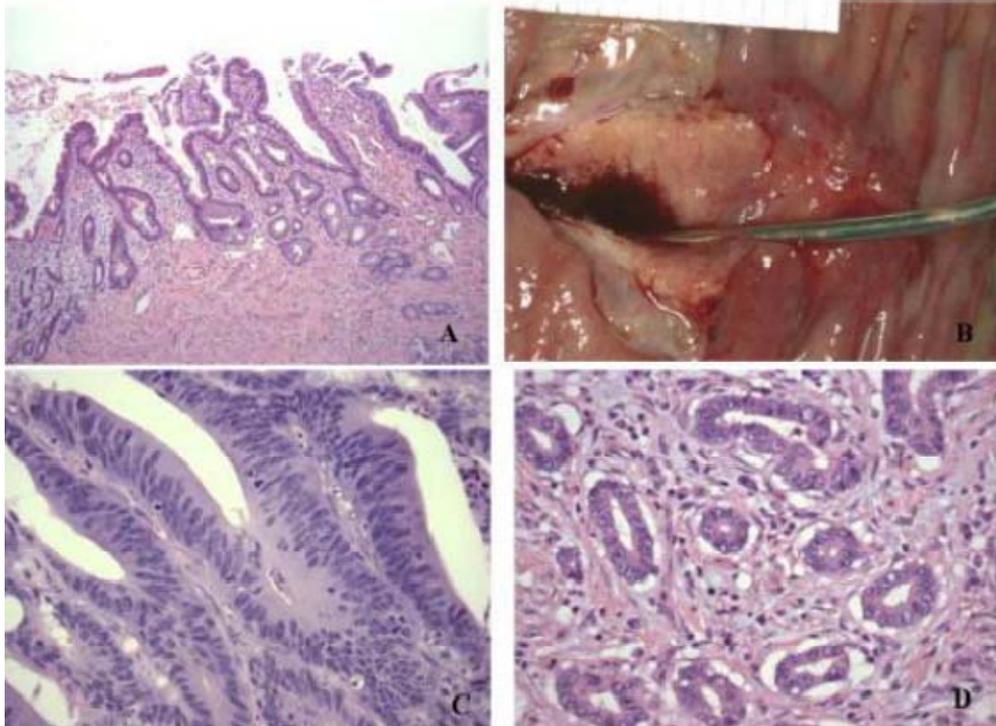
carcinoembrionario y CA 19-9 (Todoroki 2003, Smith 2008), la invasión perineural (Takeshi 2008) y la invasión al páncreas(Hsu 2007) son también factores asociados con un pronóstico adverso.

Los patrones de recurrencia en pacientes tratados quirúrgicamente con intención curativa sugieren que las metástasis hepáticas y la recurrencia loco-regional son los sitios más frecuentes (ver tabla 4).

Tabla 4 Patrones de recurrencia

	Park	Woo	Falconi
n= total/recurrencias(%)	102/37 (36%)	163/45(28)	90/34 (38)
Tiempo a la recurrencia (m)	22.5	-----	
Locoregional	14 (38)	24 (53)	11 (32)
Hígado	15 (40)	17 (38)	19 (56)
Pulmón		10 (22)	
Peritoneo		2 (4)	4 (12)
Hueso		1 (2)	

2.g. Fenotipos Pancreatobiliar e Intestinal



Kimura clasificó a los carcinomas del ámpula de Vater según sus características clínico-patológicas en 2 tipos: 1) en intestinal cuando se parece al adenocarcinoma de estómago y colon y 2) pancreatobiliar cuando se caracteriza por proyecciones papilares con escasos núcleos fibrosos (Kimura 1994).

Por inmunohistoquímica se ha logrado identificar diferentes expresiones de marcadores según el fenotipo.

En el fenotipo intestinal se encuentra positividad para citoqueratina 20 (CK 20 +) y para la apomucina MUC-2, la citoqueratina 7 es negativa (CK 7-) y la presencia de CDX2 en el 60% (Fisher 2004). En el fenotipo pancreatobiliar se encuentran negativas la citoqueratina 20 y MUC 2, positiva la citoqueratina

7y las apomucinas MUC-1/MUC5AC se identifica hasta en el 75% (Albores Saavedra libro).

La presencia de inestabilidad microsatélite sólo ha sido identificada en el fenotipo intestinal y se encuentra en un 15% del total de casos de cáncer de ámpula, asociándose ésta a una mayor sobrevida (Ruemmele 2009).

En el cáncer colorrectal la presencia de mutaciones en el oncogen KRAS (codones 12 y 13) y BRAF (exon 15, V600E) predicen el pronóstico y la respuesta al tratamiento con anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR). En tumores de ámpula se ha observado mutación de KRAS (codones 12 y 13) 37-55% y su presencia parece correlacionarse con un pronóstico adverso (Schultz 2010, Howe 1997).

El receptor de factor de crecimiento tipo 2 (HER 2), se encuentra sobreexpresado en 13% en los tumores de ámpula (Schultz 2010). La sobreexpresión de este receptor predice la respuesta a tratamientos anti-Her2 en cáncer de mama y cáncer gástrico.

El fenotipo histológico (pancreatobiliar e intestinal) encontrado en tumores periampulares parece ser un factor pronóstico independiente, inclusive más importante que el sitio anatómico donde se originó el tumor (Westgard 2008). Al analizar los tumores de ámpula, en un análisis multivariado, Carter encontró hallazgos similares, donde el presentar un fenotipo pancreatobiliar conlleva un peor pronóstico (carter 2008). Otros autores no han encontrado correlación entre el fenotipo histológico y el pronóstico en tumores de ámpula de Vater (Clements 2003, Zhou 2004).

Chang en un estudio realizado recientemente, demostró que los pacientes con fenotipos pancreatobiliares tienen una menor sobrevida que

aquellos pacientes que expresan un fenotipo intestinal, lo cual no ha sido corroborado por otros estudios (20). Si se corroboran estos hallazgos, se apoyaría a la teoría de que se trata de una enfermedad heterogénea y que el comportamiento biológico de estos tumores podría depender del fenotipo, lo que podría tener implicaciones pronósticas y quizás terapéuticas.

2.i Tratamiento

Enfermedad localizada

El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica. Una resección con márgenes negativos (resección R0) es fundamental (Allema 1995, Yeo 1998). La pancreatoduodenectomía (Whipple) es considerada el abordaje quirúrgico estándar. Existen 2 variantes de esta cirugía: la cirugía preservadora de píloro y la pancreatodudenedectomía convencional, en la cual se realiza antrectomía. Ninguna de estas dos técnicas ha mostrado ser mejor que la otra en términos de supervivencia, complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico y función gastrointestinal (Diener MK 2007).

La mortalidad de esta cirugía varía entre el 0-5% (Allema 1995, Bettschart V 2004, Yeo 1998, Roberts 1999, Sommerville 2009, Duffy 2003, Brown, Howe 1998, Hsu 2007) y depende de la experiencia del cirujano (Birkmeyer 2003). La morbilidad perioperatoria varía entre un 20-40%, siendo las complicaciones más frecuentes la fístula pancreática, neumonía, infecciones intraabdominales y retraso en el vaciamiento gástrico (Beger 1999, Yeo 1998).

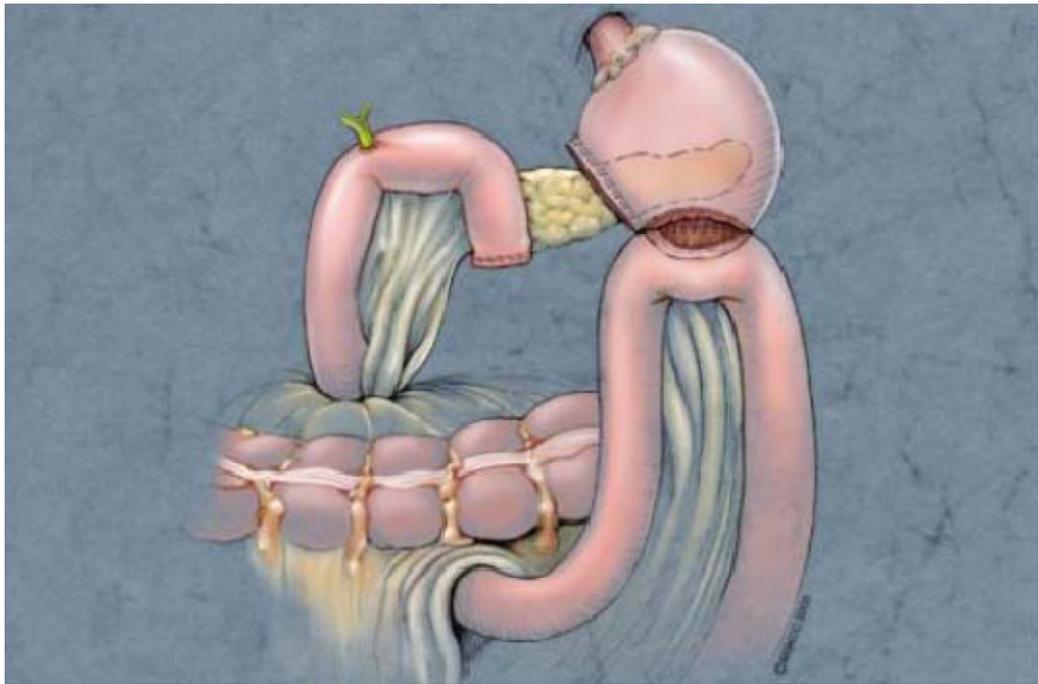


Fig. X Pancreticoduodenectomía o Cirugía de Whipple

La ampulectomía es otra opción de tratamiento quirúrgico, la cual se encuentra poco estudiada y generalmente es reservada para pacientes que no son candidatos a la cirugía de Whipple debido a sus comorbilidades. Este tratamiento está asociado con una menor morbilidad operatoria a expensas de una mayor tasa de recurrencias y a una menor supervivencia (Beger 1999, Branum 1996, Roggin 2005, Lindell 2003). Algunos autores la recomiendan en casos de tumores menores a 6 mm, que no penetran a la capa muscular (determinado por USTE) y con un grado histológico I (bien diferenciados) (Asbun 1993, Woo 2009).

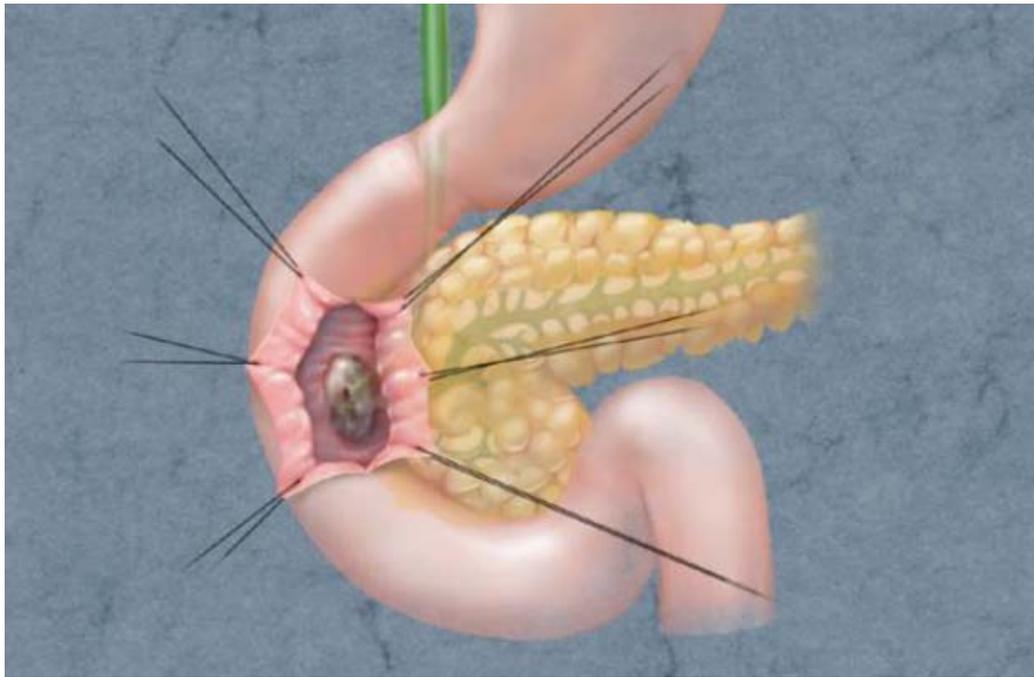


Fig. X Ampulectomía Quirúrgica

La resección endoscópica (ampulectomía endoscópica, ablación con láser o terapia fotodinámica) es otra opción, pero la información disponible, se limita a reportes de caso y series pequeñas (Woo 2009, Fowler 1999, Sibata 2001, Abudafi 1995).

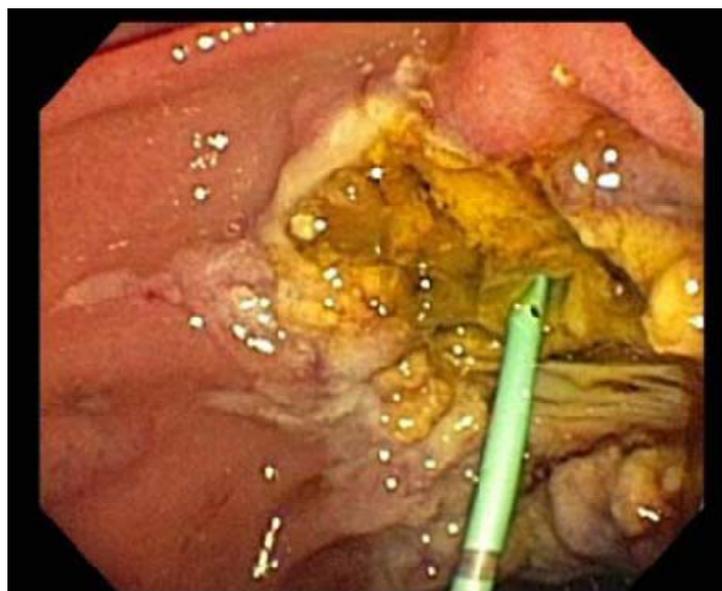


Fig. X Ampulectomía Endoscópica

La colocación de endoprótesis preoperatoria vía endoscópica es controversial (Mumtaz 2007,Abdullah 2009), hay diversos estudios que encuentran beneficio, en otros no se observa y en algunos otros se ha considerado deletéreo (Van derGaag 2010), por lo que hasta el momento únicamente se recomienda en pacientes con colangitis o en aquellos que tardarán más de una semana en ser llevados a cirugía.

Tratamiento Adyuvante

Debido a la alta tasa de recurrencia y muerte se ha intentado dar un tratamiento que mejore las posibilidades de curación en este grupo de pacientes (terapia adyuvante) . Desgraciadamente por la pobre incidencia de este tumor el conocimiento de este tipo de tratamientos se encuentra limitado.

En estudios no controlados se han encontrado resultados heterogéneos. Algunos muestran beneficio con el uso de quimio-radioterapia concomitante (Lee 2000, Bathia 2006, Chakravarthy 2000) y otros estudios que no han podido confirmar estos hallazgos (Sikora 2005, Zhou 2009). Desgraciadamente los estudios son limitados por posibles sesgos de selección de pacientes. El único estudio fase III disponible, no evidenció ningún beneficio de dar tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia (5FU 250 mg/kg/día en infusión continua, con RT 40 Gy) en este grupo de pacientes (Klinkenbiji 1999). Cabe mencionar que este estudio incluyó a todas as neoplasias periampulares, con un 55% de carcinoma de páncreas. La sobrevida a 2 años de pacientes con neoplasias periampulares en este estudio fue 26% para el grupo de observación vs 34% para el grupo con quimioradioterapia (p =0.09).

Pocos estudios han explorado el tratamiento adyuvante con quimioterapia sola en pacientes con cáncer de ámpula de Vater. En un estudio

que incluyo todos las neoplasias malignas periampulares, se combinó mitomicina C con 5FU en infusión y se comparó con cirugía sola y no se observó ningún beneficio (Takada 2002).

A pesar de que no hay evidencia de algún beneficio del tratamiento adyuvante, muchos oncólogos ofrecen este tratamiento basándose en estudios realizados en cáncer de páncreas donde la quimioterapia sola con 5fluoracilo o Gemcitabina sí mostró beneficio (Neoptolemos ASCO 2011, Oettle 2007). Neoptolemos ASCO 2011.

Tratamiento en enfermedad avanzada

El tratamiento con quimioterapia en enfermedad avanzada no esta establecido. En un estudio realizado para colangiocarcinoma en el cual se incluyó un número pequeño de pacientes con carcinoma de ámpula de Vater, comparándose Gemcitabina con o sin Cisplatino, se mostró superior en sobrevida global y sobrevida libre de progresión el tratamiento combinado, por lo que muchos médicos la consideran como tratamiento estándar en via biliar y ámpula (Valle 2010).

Definición de TNM

(T) Tumor Primario

- TX No puede evaluarse el tumor primario
- T0 Sin evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in Situ
- T1 Tumor limitado al ámpula de Vater o al esfínter de Oddi
- T2 El tumor invade la pared duodenal
- T3 El tumor invade al páncreas
- T4 El tumor invade tejidos blandos peripancreáticos u otros órganos o estructuras adyacentes al páncreas

(N) Ganglios Linfáticos Regionales

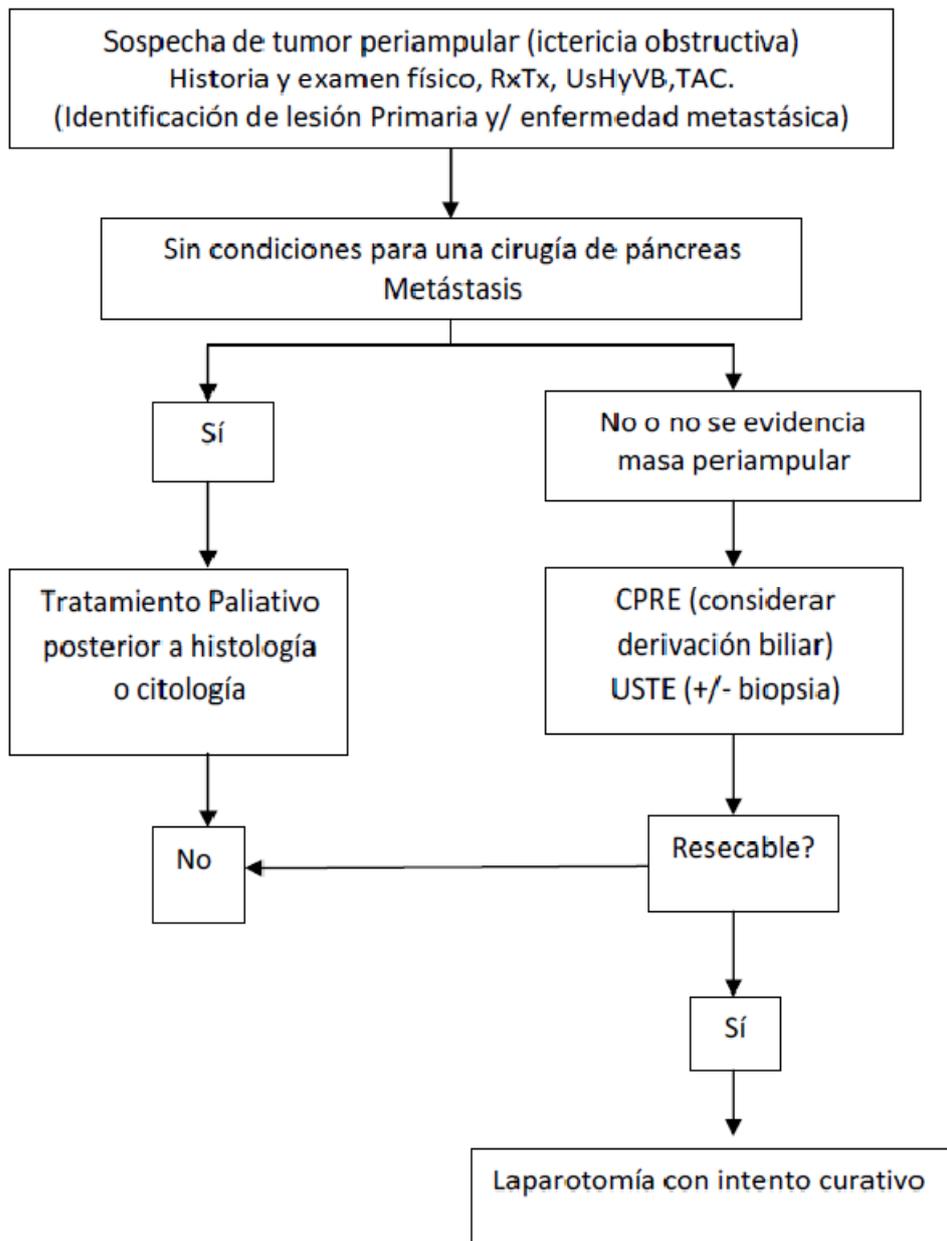
- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0 No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales
- N1 Metástasis a ganglios linfáticos regionales

(M) Metástasis a Distancia

- M0 No hay metástasis a distancia
- M1 Metástasis a Distancia

Estadio Anatómico/Grupos Pronósticos

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T1	N1	M0
	T2		
	T3		
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1



REFERENCIAS

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Planteamiento del problema

El adenocarcinoma del ámpula de Vater es un padecimiento poco frecuente. Un mayor entendimiento de aquellos factores que juegan un papel importante en la historia natural y pronóstico de esta enfermedad es de vital importancia para poder identificar en un futuro alternativas terapéuticas adecuadas que permitan curar a un mayor número de pacientes que se diagnostican en etapas tempranas o bien mejorar la sobrevida y calidad de vida de pacientes que se encuentran en etapas avanzadas de este padecimiento.

Justificación

El adenocarcinoma del ámpula de Vater parece ser un padecimiento heterogéneo. Hasta el momento no es clara la participación del fenotipo histológico en el pronóstico de esta enfermedad.

Hipótesis

El fenotipo histológico es uno de los factores que determina el pronóstico en pacientes con cáncer de ámpula de Vater.

Hipótesis nula

El fenotipo histológico no es uno de los factores que determinan el pronóstico en pacientes con cáncer de ámpula de Vater.

Objetivos

Objetivo general:

Evaluar la Sobrevida Global de los pacientes con adenocarcinoma de ámpula de Vater según el fenotipo histológico.

Objetivos secundarios:

1. Evaluar las características clínicas al diagnóstico en cáncer de ámpula según su fenotipo
2. Identificar otros factores pronósticos adversos al diagnóstico y su relación con el fenotipo (invasión perineural, invasión linfovascular , profundidad de la invasión y presencia de metástasis ganglionares)

Diseño del estudio

- Cohorte Retrospectiva

MATERIALES Y MÉTODOS

Planeación del estudio

- a) Se realizó una búsqueda sistemática en el archivo clínico del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” de aquellos pacientes que contaban con el diagnóstico de cáncer de ámpula de Vater en un período comprendido entre enero 1990 a diciembre de 2010.
- b) Se revisaron expedientes de manera retrospectiva, obteniendo información de las variables relevantes. La información se registró de manera prolectiva en formatos de recolección de variables predefinidos (Apéndice) .
- c) Debido a que los reportes histopatológicos previos no contaban con una información estandarizada, fue necesario revisar el material de patología (laminillas) para recabar información patológica completa de las siguientes variables: confirmación diagnóstica, confirmación de origen ampular,

fenotipo (intestinal o pancreatobiliar), grado histológico y la presencia o ausencia de lesión pre-neoplásica.

Selección de la muestra

Se incluyeron a todos los pacientes con el diagnóstico de cáncer de ámpula de Vater que cumplieran los siguientes criterios de selección.

Criterios de Selección

Criterios de inclusión

- Diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de ámpula de Vater
- Expediente clínico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- Información histopatológica acerca del fenotipo

Criterios de exclusión

- Reporte histopatológico diferente al de adenocarcinoma de ámpula de Vater (páncreas, vía biliar distal, intestinal u otro).

Criterios de eliminación

- Pacientes que en los cuales el reporte histopatológico inicial se hayan diagnosticado como adenocarcinoma de ámpula y que a la revisión por patología no se corrobore este diagnóstico y/o localización de origen primario del tumor diferente a ámpula de Vater.
- Pacientes con los que no se cuenten laminillas, bloques de parafina ni reporte histopatológico necesarios para realizar la determinación del fenotipo histológico.

- Falta de información suficiente para determinar el estadio de la enfermedad

Análisis Estadístico

1. Para el análisis descriptivo se calcularon medias, medianas y proporciones. La sobrevida se estimó utilizando el método de Kaplan y Meyer. Las curvas de sobrevida se compararon utilizando la prueba de log Rank, valores menores de 0.05 se consideraron estadísticamente significativos. El análisis se realizó en el paquete estadístico SPSS versión 15. De manera exploratoria se investigó la relación de diferentes variables pronósticas con la variable de fenotipo y con la supervivencia.

Sobrevida global se definió como el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte por cualquier causa. En los pacientes que no fue posible obtener del expediente información sobre su estado actual y fecha de muerte, se intentó establecer comunicación vía telefónica a los números de teléfono que se encontraban registrados en nuestro instituto.

Recursos para el estudio

Financieros

No se requirieron recursos financieros para este estudio

Humanos

Colaboraron 2 médicos patólogos para realizar la revisión de las laminillas y 2 médicos pasantes de servicio social para recabar datos de los expedientes.

Resultados

Se identificaron _____ números de casos en el archivo clínico. En 134 pacientes se corroboró el diagnóstico de carcinoma de ampulla de Vater en base al reporte histopatológico localizado en el expediente. Se realizó por parte del servicio de Patología una búsqueda del material histopatológico de cada uno de los 134 pacientes, habiendo obtenido únicamente material para revisión (laminillas) en 65 casos. De ellos fue posible corroborar el diagnóstico de adenocarcinoma en 63 de los casos (un adenoma tubular y carcinoma neuroendócrino fueron excluidos). Se caracterizó el fenotipo histológico, grado de diferenciación y la presencia de una lesión premaligna. Seis de estos pacientes tuvieron que ser excluidos por ausencia importante de información clínica (pacientes en los cuales únicamente se realizó biopsia diagnóstica y no se realizaron estudios para estadíaje ni seguimiento), habiendo quedado con 57 casos. Posteriormente se identificaron 6 pacientes que contaban con el reporte histopatológico con la descripción del fenotipo histológico por lo que se decidió incluirlos en el análisis estadístico, aún en ausencia de material histopatológico para su revisión.

Finalmente se obtuvieron para el análisis a 63 pacientes con carcinoma de ampulla de Vater, con los cuales se contaba con el fenotipo histológico. Las características clínicas se resumen en la tabla 5.

De los 63 pacientes el 58% presentó un fenotipo intestinal y el 42% fenotipo pancreatobiliar. El fenotipo intestinal fue más frecuente en mujeres, con un 58% y el fenotipo pancreatobiliar se pudo observó más en hombres con un 59% ($p=0.20$).

La edad media de presentación fue a los 58 años. El 81% de los pacientes desarrollaron carcinoma ampular a una edad menor de 70 años. No hubo ninguna diferencia en la distribución del fenotipo histológico entre aquellos con una edad de presentación menor a los 70 años, comparados con pacientes que la desarrollaron en una edad mayor.

Todos los pacientes desarrollaron síntomas al diagnóstico. El hallazgo clínico más frecuente fue la presencia de ictericia, la cual se presentó en el 76%. El dolor abdominal, el prurito, la pérdida de peso, la colangitis, sangrado gastrointestinal e intolerancia a la vía oral se presentaron en el 57, 54, 51, 25, 15 y 3 por ciento respectivamente. Los síntomas fueron similares en ambos grupos, aunque hubo una tendencia no significativa de que pacientes con fenotipo pancreatobiliar en desarrollaran más prurito y colangitis comparativamente con pacientes con el fenotipo intestinal.

Se realizó derivación preoperatoria de la vía biliar en el 46% de los pacientes, siendo más frecuente en pacientes fenotipo pancreatobiliar (56% vs 36% $p= 0.08$).

El 84% de los pacientes fueron sometidos a cirugía. De los cuales en el 89% se realizó una pancreaticoduodenectomía (o cirugía de Whipple) con intento curativo y en el 11% una cirugía de derivación con fin paliativo. Sin diferencias entre fenotipos. La mortalidad perioperatoria fue de un 6% para la pancreaticoduodenectomía (ver Tabla 9).

El estadio final tanto de pacientes operados como no operados quedo de la siguiente manera: I: 29%,II: 29%,III: 8% y IV: 22. El fenotipo pancreatobiliar se encontró en etapas más avanzadas a diferencia del fenotipo intestinal, el cual se encontró con mayor frecuencia en etapas tempranas sin mostrarse significancia estadística. Intentamos agrupar etapas de la I-III y comparar su

distribución con la etapa IV, persistiendo esta tendencia sin significancia estadística (p=0.24)

Tabla 5. Características de los pacientes por fenotipo

Variable		n/%	Fenotipo%		p=
			Intestinal	Pancreatobiliar	
n=	63	100	58	42	
Sexo	M	31/49.2	42	59	0.20
	F	32 /50.8	58	41	
Edad	Mediana	58 (37-86)	58	58	
	<70	51/81	77	81	0.76
	>70	12 /19	23	19	
Síntomas	Astenia	16 /25.4	25	26	1.00
	Dolor abdominal	36 /57.1	58	55	1.00
	Pérdida Peso	32 /50.8	47	55	0.61
	Prurito	34 /54	47	63	0.30
	Ictericia	48 /76.2	75	77	1.00
	Colangitis	16 /25.4	19	33	0.25
	Sangrado TGI	10 /15	14	18	0.73
	Intolerancia VO	2 /3.2	3	4	1.00
Cirugía		53 /84	88	77	0.30
	Pancreatoduodenectomía	47 /88.7	87	90	1.00
	Derivación Paliativa	6 /11.3	13	10	
Deriv. Biliar Prequirúrgica		29 /46	36	59	0.08
Estadios	I	18 /28.6	30	34	0.1
	II	18/ 28.6	36	26	
	III	5 /7.9	15	0	
	IV	14/ 22.2	18	39	

Nota: En algunos pacientes no contamos con la información patológica completa para determinar el estadio final

Todos los pacientes contaban con biometría hemática y pruebas de funcionamiento hepático. Se buscó intencionadamente la presencia de hiperfosfatasa, hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia y anemia, las cuales se encontraron en el 95, 87, 74 y 38% ciento de los pacientes respectivamente. Las determinaciones de los antígenos ACE y CA 19-9 a diferencia de los estudios previos, no fueron estudios realizados en la mayoría de pacientes, sino por el contrario solo se determinaron en el 31 y 54% respectivamente. El

ACE se elevó en el 70% y el CA 19-9 en el 59%, sin mostrar tendencias asociadas al fenotipo histológico (Ver Tabla 6).

Tabla 6. Alteraciones en exámenes de laboratorio según el fenotipo

Laboratorio	%	Fenotipo%		p=
		Intestinal	Pancreatobiliar	
Elev. ACE (n=20)	70	66	72	1.00
Elev. CA 19-9 (n=34)	59	53	64	0.72
Anemia	38	47	25	0.11
Hiperbilirrubinemia	87	85	88	1.00
Hiperfosfatasa	95	97	92	0.5
Hipoalbuminemia	74	74	85	0.3

Nota: El porcentaje total se calculo con el número total de estudios positivos y negativos disponibles y no con el global de los pacientes.

Características Histopatológicas

En 57 de los 63 pacientes (90.5% de los casos) se pudieron obtener y revisar laminillas por parte del servicio de Patología (Ver Tabla 7). En el 9.5% restante se utilizó únicamente el reporte histopatológico del expediente clínico. Debido a que este reporte no se encontraba estandarizado, la gran mayoría carecía de información completa. En todos los pacientes se buscó identificar la presencia de invasión linfovascular, tamaño del tumor, invasión perineural (la cual no se reporta en este estudio debido a que en los reportes de patología no se encontró esta información) y la situación de los bordes quirúrgicos.

La presencia de invasión linfo-vascular fue reportada en 23 pacientes, siendo positiva en el 48% de los casos. No hubo diferencias entre fenotipos.

El distribución según el grado histológico se presenta en la Tabla 7. Los fenotipos intestinales se encontraron mejor diferenciados que los que

presentaban el fenotipo pancreatobiliar, mostrando significancia estadística (p=0.001).

Los bordes quirúrgicos se reportaron en el 65% de los casos, con solo 3.2% positivos. No se encontró información sobre la presencia de invasión perineural en los reportes de patología.

Se encontró un mayor número ganglios positivos en pacientes operados con tumores que presentan el fenotipo intestinal (75% vs 25%). Sin contar con significancia estadística.

Sólo se pudo identificar lesión premaligna en el 27 por ciento de los casos, de los cuales la totalidad correspondía a tumores con fenotipo intestinal (p=0.0001).

Retirar las 3 primeras líneas de la tabla y ponerlas en el texto

Tabla 7. Resultados Histopatológicos según el fenotipo

Variable	n=/%	Fenotipo		p=	
		Intestinal	Pancreatobiliar		
Grado Histológico					
1	18 /29	42	11	.001	
2	30/48	50	44		
3	15 /23	8	45		
Invasión LV (n 23)	Presente	11/48	42	55	0.68
	Ausente	12/52	58		
Ganglios (n	Positivos	20 /31.7	53	26	0.07
	Negativos	27 /42.9	47	74	
Origi. en un adenoma	17 /27	68	0	.000	

Análisis de Sobrevida

Se analizaron variables de valor pronóstico en sobrevida en pacientes con carcinoma de ampulla de Vater. El grado, la profundidad de invasión tumoral (T del TNM), los bordes, la invasión linfovascular y el estadio mostraron significancia estadística (Tabla 9). El fenotipo y la presencia de ganglios con metástasis no mostraron impacto en la sobrevida de estos pacientes..

De los 63 pacientes, el 22% se encuentran con vida, el 32% muertos y el 47% perdidos (Ver tabla 8). De este último grupo, el 40% se encontraban perdidos sin enfermedad y el 60% restante perdido con enfermedad. De estos últimos la gran mayoría dejó de acudir cuando tenían deterioro importante de su estado funcional asociado a progresión tumoral y se desconoce su fecha de muerte (a pesar de que se intentó localizar a sus familiares vía telefónica para recabar este dato). Debido a esto decidimos sumar a los pacientes perdidos con enfermedad a los muertos para realizar el análisis de sobrevida, utilizando como fecha de muerte la fecha de última consulta. De esta forma se identificaron a 37 pacientes (58.7%) con cualquiera de estas 2 características para realizar el análisis de sobrevida global.

Tabla 8. Estado actual de los 63 pacientes

Variable	n=/%	Fenotipo		p=
		Intestinal	Pancreatobiliar	
Vivos	14/22	25	18	0.76
Muertos	20 /31.7	55	33	1.00
Causa de muerte				
Progresión de la enfermedad	13 /20.6	81	31	0.18
Comp. quirúrgicas	4 /6.3	19	22	
Comp. asoc a quimioterapia	1 /1.6	0	11	
Causa no relacionada	2 /3.2	0	22	
Recurrencia	14 /28.6	28	28	1.00
Perdidos	29 /46	44	48	0.80
Sin enfermedad	12/40	16	22	0.74
Con enfermedad	17/60	27	29	1.00
Muertos y Perdidos con enfermedad	37 /58.7	58	59	1.00

Tabla 9. Sobrevida global según factores pronósticos

Variable		n=%	Sobrevida Global		p=
			Mediana (m)	IC 95%	
Fenotipo	Intestinal	57	25.8	3.9-47	0.60
	Pancreatobiliar	43	18.9	1.5-36	
Grado	1	28	170	34-305	0.02
	2	48	19	5.8-32	
	3	24	8	0-25	
Ganglios	Negativos	60	169	0-421	0.29
	Positivos	40	30	25-35	
T (TNM)	1	17	169	51-287	0.00
	2	27	43	32-54	
	3	18	10.1	2.7-17	
	4	9	25	0-61	
Borde	Negativo	94	38	8-58	0.001
	Positivo	6	.76	---	
Invasión LV	Negativa	57	----	----	0.042
	Positiva	43	28	6-57	
Estadio	I	33	169	---	0.000
	II	30	28	8-49	
	III	9	18	0-62	
	IV	28	6.9	1.5-12	

Sobrevida Global

La sobrevida global de los pacientes fue de 23 meses (IC 95% 11.6-35.1) (Ver Fig 1). Los pacientes con fenotipo intestinal y pancreatobiliar tuvieron una mediana de sobrevida de 25 y 18 meses respectivamente ($p=0.605$) (Ver Fig. 2).

No hubo diferencias en sobrevida comparando ambos fenotipos en cuanto a sexo, edad mayor o menor de 70 años, síntomas, cirugía, derivación preoperatoria , estado ganglionar, estadio clínico, grado histológico e invasión linfovascular.

Fig 1. Sobrevida de Pacientes con Carcinoma de ampula de Vater tratados en el INCMNSZ 1990-2010

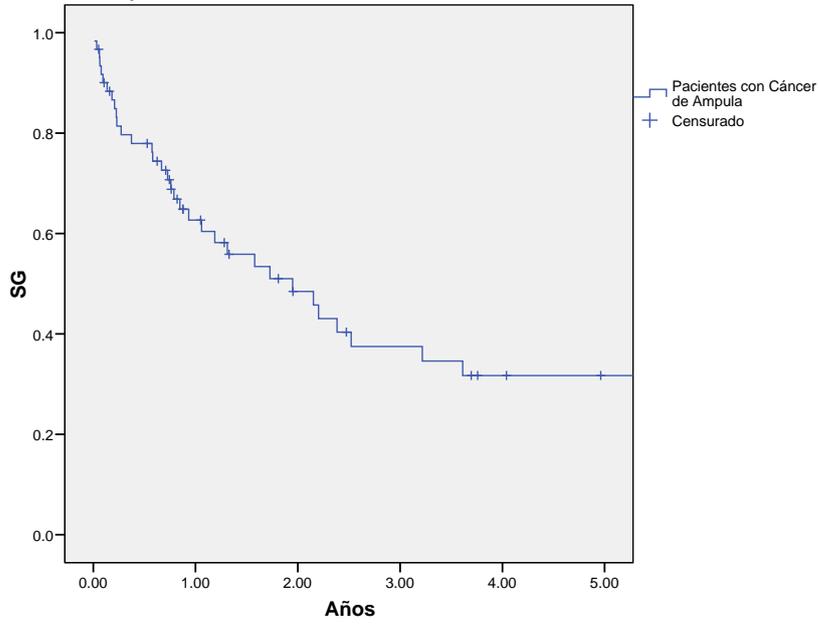


Fig 2. Sobrevida Global Según Fenotipo Histológico

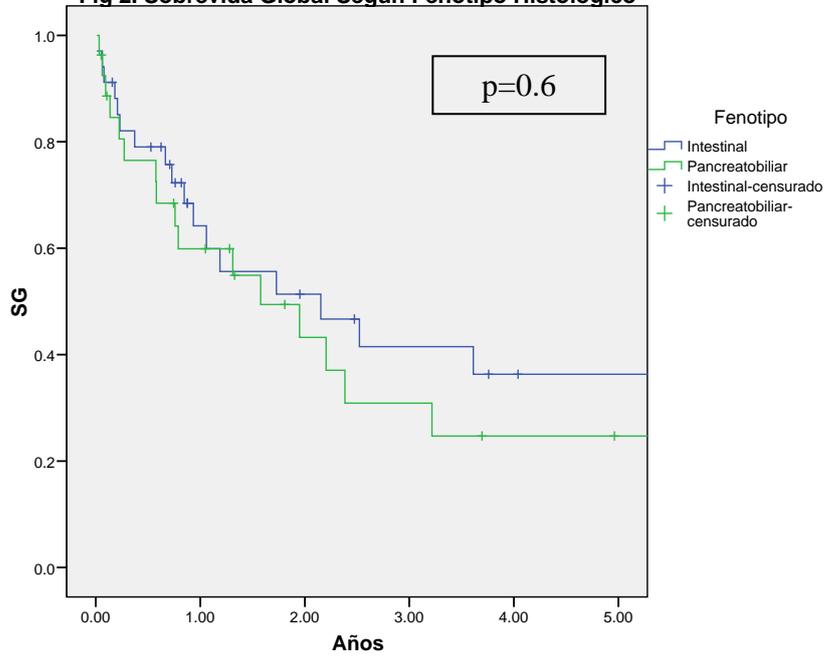


Tabla 9. Sobrevida Global de pacientes según sus características clínicas e histopatológicas por fenotipo histológico

	Intestinal		Pancreatobiliar		p=
	Sobrevida		Sobrevida		
	Med(m)	IC 95%	Med(m)	IC 95%	
M	30.2	.89-59	23.4	13-34	0.45
F	25	6.4-45	15.7	0-33	
<70	30.2	3.2-57	26.4	13-39	0.3
>70	10.16	2.7-17	9.1	6-12	
Astenia	10.1	.7-20	19	0-44	0.67
Dolor abdominal	30.2	0-60	26	0-55	0.51
Pérdida Peso	43	0-118	7	3-10	0.55
Prurito	30.2	4-56	23.4	3.8-43	0.71
Ictericia	20.7	6-35	23	0-47	0.75
Colangitis	30.2	6-53	19	12-25	0.65
Sangrado TGI	10.2	0-26	6.9	0-18	0.46
Cirugía	30.26	2.4-58	26	18-34	0.78
Pancreatoduodenectomía	43	0-123	28.6	10-47	—
Derivación Paliativa	2.5	0-9	1.13	—	
Derivación Preoperatoria					
Ausente	25	2-49	38	5-72	0.53
Presente	20	0.3-41	9.4	0-22	
Ganglios					
Negativos	169	0-402	26		0.79
Positivos	30	9-51	28	0-60	
Estadio					
I	169	0-401	26	20-32	
II	14	0-50	28	12-44	
III	26	0-62			
IV	2.7	0-13	7	0-17	
Grado					
1	14		23.4	8-38	0.34
2	20	1.8-39	9	5.5-12	
3	169	0-406	26	0-66	
Invasión LV					
Negativa			26		0.15
Positiva	15.6	0-10	28		

Sobrevida Libre de Recurrencia

Veintiocho por ciento de los pacientes recurrieron, pero el porcentaje de pacientes perdidos vivos sin enfermedad nos limitó para hacer un análisis estadístico adecuado para evaluar la sobrevida libre de recurrencia

Conclusiones

No es posible concluir en base a este estudio si la participación del fenotipo histológico tiene impacto pronóstico en pacientes con carcinoma histológico.

Discusión

Este estudio falló en mostrar al fenotipo histológico como factor pronóstico en pacientes con adenocarcinoma del ámpula de Vater. Esto pudo deberse a la pérdida de información tanto clínica como patológica que no permitió realizar un mejor análisis y el estudio perdió poder estadístico, o bien a que realmente el fenotipo es un factor pronóstico de sobrevida per se.

Se pudo encontrar una tendencia no significativa de que el fenotipo pancreatobiliar se presenta en etapas clínicas más avanzadas comparativamente con el fenotipo intestinal. Es importante mencionar que los tumores con fenotipo pancreatobiliar se encontraron significativamente con menor grado histológico de diferenciación, lo que no habla de un comportamiento biológico más agresivo.

Otro de los hallazgos relevantes de este estudio es que sugiere que el carcinoma de ámpula de Vater sí es un tumor heterogéneo. La presencia de una lesión pre-maligna (adenoma intestinal), fue documentada únicamente en algunos pacientes que mostraban el fenotipo intestinal únicamente, sugiriendo que los tumores con fenotipo pancreatobiliar no se originan de un adenoma y que su patogénesis es diferente.

Decidimos hacer un análisis adicional de todos los pacientes para completar la experiencia que se ha tenido en el instituto Nacional de Ciencias

Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” durante el período comprendido desde enero de 1990 hasta diciembre de 2010.

Se analizaron tanto la sobrevida global de los pacientes como la sobrevida libre de recurrencia, asociada con variables clínicas, histológicas y terapéuticas. Los hallazgos se presentan en la Tabla 10.

Los pacientes a los que se les realizó una derivación biliar preoperatoria tuvieron una menor sobrevida comparativamente con pacientes a los que no se les realizó este procedimiento (15 m HR IC 95% 7-22m para pacientes derivados y 26 m para pacientes no derivados HR IC 95% 12-40, $p=0.007$). Lo que apoya como en otros estudios que realizar una derivación preoperatoria puede ser deletéreo para pacientes con tumores periampulares y esto parece asociarse sobre todo a morbilidad ocasionada por el procedimiento.

En cuanto a los resultados de patología, el grado histológico y la presencia de ganglios, invasión linfocelular no mostraron significancia estadística en cuanto a pronóstico en sobrevida global. El grado histológico y la presencia de ganglios positivos mostraron significancia estadística para sobrevida libre de recurrencia (ver Tabla 10).

Veintisiete pacientes recibieron tratamiento adyuvante, ya sea quimioterapia sola o quimioradioterapia, no se observó ningún beneficio en sobrevida global ($p=0.7$). La quimioterapia con fin paliativo, no mostró ningún beneficio en estos pacientes, aunque solo 10 pacientes recibieron este tratamiento y los esquemas fueron varios. Los pacientes que recibieron esta quimioterapia tuvieron una mediana de sobrevida 5 meses mayor, pero esto puede ser debido a un sesgo en la selección de los pacientes.

Para recurrencia se obtuvo información de 80 pacientes. De los cuales el 33% presentó recurrencia y 21% perdidos sin enfermedad en su última consulta.

Tabla 10. Pacientes que recurrieron y perdidos sin enfermedad.

Variable	n=/%
N=	80/63
Recurrencia	33 /41
Perdidos	17/21
Recurrencia y Perdidos sin enfermedad	50 /62

No hubo diferencias asociadas a edad y sexo. No hubo correlación entre la mayoría de los síntomas al diagnóstico con la sobrevida libre de recurrencia.

Los pacientes que fueron sometidos a una derivación biliar preoperatoria tuvieron una mediana de recurrencia de 16 meses ($p=0.005$).

Llamó la atención que el grado histológico se mostró como factor pronóstico adverso para recurrencia, siendo los tumores mejor diferenciados los que tuvieron una mediana de recurrencia menor (12.4 vs 22 meses $p=0.002$). Los pacientes con invasión linfovascular presentaron una mediana de recurrencia de 13 meses comparado con 45 meses de aquellos que se encontraba ausente, aunque este hallazgo no tuvo significancia estadística.

Los pacientes con ganglios positivos mostraron una sobrevida libre de recurrencia de 10.5 meses vs 44 meses en aquellos pacientes con ganglios negativos ($p=0.004$).

Veintisiete pacientes recibieron tratamiento adyuvante con quimio-radioterapia o quimioterapia sola, con diversos esquemas que no permiten realizar un análisis independiente de cada tratamiento. La sobrevida libre de recurrencia

fue favorable para aquellos pacientes que la recibieron con una mediana de 38 meses comparativamente con solo 12 meses de aquellos que no recibieron ningún tratamiento posoperatorio (p=0.056).

Variable		n/%
n=	127	100%
Sexo	M	43
	F	57
Edad	Mediana	
	<70	80
	>70	20
Síntomas	Ictericia	72
	Dolor Abdominal	54
	Pérdida de Peso	52
	Prurito	50
	Astenia	28
	Colangitis	27
	Sangrado TGI	17
	Intol VO	2.4
Cirugía		84
	Pancreatoduodenectomía	84
	Ampulectomía	4
	Derivación Paliativa	12
Deriv. Biliar Prequirúrgica		42

Estadios	I	34
	II	35
	III	11
	IV	20
Elev. ACE (n=36)		64
Elev. CA 19-9 (n=68)		58
Anemia		40
Hiperbilirrubinemia		85
Hiperfosfatasia		93
Hipoalbuminemia		73
Grado Histológico	1	30
	2	47
	3	23
Invasión LV (n = 37)	Presente	46
	Ausente	54
Ganglios (n= 90)	Positivos	59
	Negativos	41

Tabla 11. Características de los 127 pacientes

Variable	n= /n%
Vivos	21
Muertos	36
Causa de muerte	
Progresión de la enfermedad	26/70
Comp. quirúrgicas	11/24
Comp. asoc a quimioterapia	1/2
Causa no relacionada	2/8

Recurrencia	
Perdidos	43
Sin enfermedad	
Con enfermedad	
Muertos y Perdidos con enfermedad	65.6

Tabla 13. Sobrevida Global en Todos los Pacientes con Cáncer de Ámpula de Vater

Variable		Sobrevida Global			Sobrevida Libre Recurrencia		
		Mediana meses	IC 95%	p=	Mediana Meses	IC 95%	p=
n/nr=	(127/70)	19	14-23		39	14-65	
Sexo	F (n=72/43)	18.9	11-26	0.4	22	8-37	0.7
	M (n=55/42)	20.7	9-32		40	7.5-71	
Edad	<70 (n=102)	23.4	17.5-29.2	0.00	24	10-40	0.84
	>70 (n=25)	9.1	6.8-11.3		45	0-112	
Síntom	Ictericí (n=91/52)	20.2	14-29	0.5	25	11-38	0.37
	Sin Icte(34/18)	17	9-24		101	--	0.5
	Prurito(n=64/46)	23.4	15-31	0.3	38	0-76	0.90
	Sin Prurito(63/33)	15.6	8-23		50	0-130	
	Dol ab(n=69/45)	15.7	7-23	0.8	26	0.7-50	0.14
	Sin Dol(56/34)	20.2	17-22		34	3-66	
	P.P.(n=66/43)	18.6	9.7-27	0.9	40.7	0-102	0.74
	Sin PP(n=59/36)	19	14-23		37.8	0-76	
	Astenia(n=35/25)	18.9	7-30	0.3	25	7-42	0.13
	Sin Ast(n=90/51)	18.9	13-24		102	--	
	Colangi(n=34/18)	15.7	6-25	0.5	19	0-59	0.91
	Sin Col(n=91/53)	20	13-26		39	11.68	
	STGI (n=22/12)	12	0.7-23	0.4	-	-	0.27
	S.STGI(n=103/62)	20	0.8-23		37.8	20-54	
IVO(n=3/3)	20	-	0.7	12	0-29	0.58	
S. IVO(n=122/67)	18	14-23		40	0-100		
Cirugía	Si (n=105/83)	23.4	18-28	.00	24	5-44	0.82
	No (n=22/2)	9	4.3-13.8				
	Whipple	28.6	15-42	.00	*	*	*
	Deriv. Paliativa Ampulectomía	3 17	1.6-4.4 0-35		* *	* *	* *
Deriv. Biliar	Sí (n=52/33)	15	7-22	.00	22	11-33	0.000
	No(n=75/50)	26	12-40				
Grado	I (n=25/20)	23	10-36	.07	12.4	7-17	0.002
	II (n=68/43)	18.6	11.4-26		22	10.6-34	
	III (n=28/18)	43	00-88		*	*	
Invasión LV	Si (n=17/16)	--	--	--	24	6-41	0.039
	No (n=20/13)	26	16-35	.09	*	*	
Ganglios	Pos (n=35/32)	26	22-30	0.5	25	22-29	0.009
	Neg (n=53/39)	28	0-71		*	*	

Estadios	I (n=38/31)	169	0-374	0.00	*	*	0.001
	II(n=39/32)	62	16-35		*	*	
	III (n=12/8)	15	0-34		*	*	
	IV (n=23/8)	3	2.1-4		*	*	
Adyuv	No (n=67/48)	26	14-40	0.7	101	--	0.32
	Si (n=27/22)	38	14-63		34.7	14-54	
Quimio	No (n=15)	2.7	1.9-3.4	0.3			
Paliativa	Si (n=10)	7.5	2.8-12				

Nota: * se calcularon los casos porque se encuentran en su mayoría censurados.
n=n general/n recurrencia

APENDICE

Registro		Ttnm	
Genero		Ntnm	
Edad		No. Gang+	
Síntomas		Gangexami	
FechaInicio		Mtnm	
Astenia		Metsconfir	
Dolorabd		Sitiomets	
Perdpeso		Estadio	
Prurito		Adyuvanc	
Ictericia		Recurren	
Colangitis		Fecharecur	
sangGI		Tiporecurr	
IntolVO		QTpaliativa	
ACE		Muerte	
CA 19-9		Causadmue	
Hb		Muer y pér	
Bilis		Fechamue	
ALT		Estadactual	
AST		Perdido	
FA		FechaUVal	
Derivac		Fechafin	
TNM preop		RevPato	
FechaDx		No.Quiru	
MétodoDx		Historev	
TxlInicial		GdoRev	
Cirugía		FenotiRev	
TipoQx		Origadeno	
FechaQx		SVGmes	
Histol			
Tamaño			
Grado			
Fenotipo			
Invasión			
Borde Qx			
LesiónPre			