



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

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

**RELACIÓN DE CUATRO COMBINACIONES DE MARCADORES DE
INMUNOHISTOQUÍMICA CON LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA EN
INTESTINAL O PANCREATOBILIAR DE LOS CARCINOMAS DE ÁMPULA DE
VÁTER**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE:
SUBESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DR. CESAR FRANCISCO GARCÍA CARRAZCO

ASESOR:
DR. ISMAEL BRITO TOLEDO

ASESORES ASOCIADOS:
DRA. EUGENIA FLORES FIGUEROA

DR. FERNANDO CANDANEDO GONZÁLEZ

DR. RODOLFO RIVAS RUIZ

MEXICO D.F.

MARZO 2016



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.

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

ALUMNO:

Dr. Cesar Francisco García Carrasco
R3 Cirugía Oncológica UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI
Cel: 553 951 3130
Correo: dr.cesargarcia@hotmail.com

ASESOR DE TESIS:

Dr. Ismael Brito Toledo
Médico adscrito al servicio de Sarcomas y tumores de tubo digestivo alto
UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI
Tel 5540944849. Correo: britotoledo@hotmail.com

ASESORES ASOCIADOS:

Dra. Eugenia Flores Figueroa
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas.
UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI
Tel 56276900 ext 22705, 22702 Correo: eflores.figueroa@gmail.com

Dr. Fernando Candanedo González
Servicio de Patología
UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI.
Tel 56276900 ext 22733 Correo: fa_candanedo@yahoo.com.mx

ASESOR METODOLOGICO:

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz
Centro de adiestramiento en investigación clínica.
Unidad de congresos, IMSS Siglo XXI.
Tel 555 418 87 72 Correo: rivasrodolfo@gmail.com

PROFESOR TITULAR DEL CURSO CIRUGIA ONCOLÓGICA:

Dr. Jose Francisco Gallegos Hernández
Jefe de servicio Tumores de Cabeza y Cuello
UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI.
Correo: gal61@prodigy.net.mx

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD:

Dr. Gabriel Gonzalez Ávila
División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Oncología. IMSS Siglo XXI.
Correo: Gabriel.gonzaleza@imss.gob.mx



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinadora de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3602** con número de registro **13 CI 09 015 164** ante
COFEPRIS

HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI, S.S. SAH

PEOMA 02/03/2016

DR. ISMAEL BRITO TOLEDO

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**RELACIÓN DE CUATRO COMBINACIONES DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA
CON LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA EN INTESTINAL O PANCREATOBILIAR DE LOS
CARCINOMAS DE ÁMPULA DE VÁTER**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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 **AUTORIZADO**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-3602-17

ATENTAMENTE

DR. (A). PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3602

IMSS

SECTOR PÚBLICO Y PRIVADO

INDICE:

Resumen.....	5
Marco teórico.....	6
Justificación.....	12
Planteamiento del problema.....	13
Objetivos	14
Material y Métodos.....	15
Diseño del estudio.....	15
Lugar y población del estudio.....	15
Criterios de Selección	15
Estrategia del estudio	16
Definición de variables.....	19
Tamaño de la muestra.....	22
Técnica de muestreo.....	22
Análisis estadístico.....	22
Resultados.....	23
Discusión.....	31
Conclusiones.....	34
Aspectos éticos.....	35
Recursos, Financiamiento y factibilidad.....	36
Experiencia del grupo y Aspectos de bioseguridad	37
Referencias.....	38
Anexos.....	41

RELACIÓN DE CUATRO COMBINACIONES DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA CON LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA EN INTESTINAL O PANCREATOBILIAR DE LOS CARCINOMAS DE AMPULA DE VATER

ANTECEDENTES: El carcinoma de ampulla de Váter puede originarse del epitelio biliar, pancreático o duodenal. Con una incidencia de 4-6 casos por millón. El pronóstico depende de la invasión del tumor primario, afección ganglionar; invasión linfovascular, invasión perineural y tipo histológico. La clasificación histológica se basa en las características morfológicas, los divide en: pancreatobiliar o intestinal; utilizando criterios de Kimura; sin embargo, un gran número de carcinomas presenta características mixtas. Se han estudiado marcadores de inmunohistoquímica para clasificación histo-molecular utilizando combinaciones de uno relacionado con el epitelio intestinal: citoqueratina 20 (CK20) o CDX2 y otro con el epitelio pancreatobiliar: mucina 1 (MUC1) o CK7, principalmente. Actualmente no se cuenta con un consenso del tipo de marcadores para discriminar adecuadamente entre ambos subtipos histológicos, es pertinente identificar cuáles son los marcadores que más se relacionan con el tipo histológico, para poder clasificarlos de manera más fiable en nuestro medio, y posteriormente predecir su comportamiento biológico sobre todo en las neoplasias con patrones morfológicos mixtos, relacionarlos con la sobrevida, y el tipo de adyuvancia a utilizar. Por ello nos generamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la combinación de marcadores de inmunohistoquímica que mejor se relaciona con la clasificación histológica de los carcinomas de ampulla de Váter en pancreatobiliar o intestinal?

OBJETIVO: Identificar la combinación de marcadores de inmunohistoquímica que mejor se relaciona con la clasificación de los carcinomas de ampulla de Váter en pancreatobiliar o intestinal.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal, Analítico, Retrospectivo incluyendo pacientes con diagnóstico de carcinoma de ampulla de Váter mediante estudio histopatológico desde enero del 2007 a diciembre del 2012, sometidos a pancreatoduodenectomía en el Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Se realizará análisis descriptivo para las variables clínicas; Se realizó análisis inferencial, para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó X², para la edad T de student.

RESULTADOS: Se estudiaron 28 casos, encontrando mayor relación del tipo histológico Pancreatobiliar con factores de mal pronóstico, como mayor etapa, mayoría de T3 y T4, ganglios positivos, invasión linfovascular e infiltración perineural. Se encontró una mayor relación de los grupos que utilizan CK 20- con el tipo pancreatobiliar detectando 14 de 17 casos y los que presentan CK20-/MUC1+ con OR de 4.5 versus OR de 3.8 en el grupo CK20-/CK7+. No se encontró un grupo que más se relacione con el fenotipo intestinal.

CONCLUSIONES: El grupo de marcadores que se relaciona mejor con el tipo histológico Pancreatobiliar es el CK20-/MUC1+. No hubo un grupo que se relacione más con el tipo Intestinal.

I. MARCO TEORICO

Las patologías oncológicas, a pesar de los avances tecnológicos y científicos, continúan siendo unas de las primeras causas de muerte en México y el mundo; Las neoplasias de la encrucijada biliopancreatica tienen una particular importancia por su rápida progresión con pocas posibilidades de curación en más de la mitad de los casos, por lo que es imprescindible un diagnóstico temprano y tratamiento oportuno. Entre estas patologías, se encuentran los tumores que afectan el ámpula de Váter, las cuales por su sintomatología temprana debido a la obstrucción de la vía biliar son las que tienen una mayor posibilidad de diagnóstico temprano y a su vez de curación.

El ámpula de Váter es una estructura compleja localizada en la segunda porción del duodeno, se forma por la encrucijada biliopancreatica, por lo tanto, los tumores originados en esta región pueden provenir tanto del epitelio del conducto biliar, del pancreático o de la mucosa duodenal; se pueden encontrar tumores benignos clásicamente llamados ampulomas o tumores malignos, principalmente carcinomas. Son tumores relativamente raros, con una incidencia de 4-6 casos por millón¹; La mayoría son esporádicos, presentándose en la sexta década de la vida, sin embargo, existen algunos asociados a síndromes hereditarios, se encuentra a menor edad y con una mayor incidencia, en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) o Cáncer Colorrectal Hereditario no Poliposico (HNPCC) entre otros².

El cáncer de ámpula de Váter representa únicamente el 6% de las lesiones encontradas en la región periampular, pero es responsable del 20% de la oclusión del drenaje biliar causado por tumor³.

Aunque el carcinoma de ampulla de Váter tiene una baja incidencia, es de especial importancia, ya que corresponde a la segunda neoplasia encontrada en las pancreatoduodenectomias y la que ha presentado mayores tasas de resecabilidad y mejor sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico con intento curativo, sin embargo, se reporta un amplio rango de sobrevida en los diferentes estudios, lo cual es debido a los diferentes tipos de epitelios causantes del carcinoma. Los tipos histológicos encontrados en una serie de 170 casos son: Intestinal 47%, pancreatobiliar 24%, pobremente diferenciados 13%, intestinal mucinoso 8%, papilar invasivo 5%⁴.

La sintomatología principal es la ictericia, se presenta en aproximadamente 80% de los casos, otros datos encontrados son dolor abdominal 45%, Fiebre 45%, náusea, dispepsia, anemia o sangre oculta en heces, ocasionalmente datos de sangrado activo⁵.

El diagnóstico habitualmente se establece por estudio endoscópico con toma de biopsia, complementando con estudios de extensión como tomografía computada (CT), colangiopancreatografía endoscópica retrograda (CPRE), Ultrasonido endoscópico (USE), colangiografía resonancia. Se ha asociado también a elevación de marcadores tumorales séricos Ca 19-9 y antígeno carcinoembrionario (ACE), sin embargo, con poca especificidad.⁶⁻⁹.

El único tratamiento potencialmente curativo es la resección quirúrgica sin actividad tumoral residual macro y microscópica, la cual se logra en la mayoría de los casos con pancreatoduodenectomía; también se ha realizado ampulectomía

transduodenal en pacientes seleccionados, con tumores de menor tamaño (< 6 mm), bien diferenciados y sin evidencia de invasión a la muscular por su bajo índice de afectación ganglionar, o en pacientes con alto riesgo quirúrgico para cirugía mayor, donde ha presentado un alto índice de recurrencias, por lo cual no se recomienda en pacientes que toleren la pancreatoduodenectomía. El tratamiento endoscópico no se recomienda como intento curativo, únicamente como medida paliativa para obstrucción biliar o duodenal, ya sea con dilatadores o detumorización por ablación con láser o terapia fotodinámica.^{10,11,12.}

El pronóstico en los pacientes llevados a pancreatoduodenectomía sin enfermedad residual macro o microscópica, depende de varios factores: Etapa clínica (ver anexo 1) dada por la invasión del tumor primario, con mejor pronóstico para los T1/T2, así como el involucro ganglionar, encontrando sobrevida a 5 años de 64-80 % con ganglios negativos y de 17-50% con ganglios positivos, siendo importante la relación de ganglios afectados entre con el número de ganglios resecaados (se recomienda resección de al menos 16 ganglios^{13,14}); otros factores de mal pronóstico son la invasión linfovascular e invasión perineural, así como el tipo histológico pancreatobiliar.

La clasificación histológica se basa en las características morfológicas de acuerdo al epitelio que predomina en la neoplasia y los divide en: pancreatobiliar o intestinal utilizando los criterios de Kimura¹⁵: tipo intestinal aquellos que se asemejan al adenocarcinoma colónico típico, caracterizados por glándulas tubulares o cribiformes compuestas por células columnares altas con núcleos oscuros, elongados y pseudoestratificados; los de tipo pancreatobiliar con apariencia similar

al carcinoma ductal pancreático o al colangiocarcinoma caracterizados por glándulas simples o estructuras papilares/micropapilares, rodeadas por estroma desmoplásico denso. Citológicamente, compuestos por células cuboides o columnares bajas con núcleos redondeados y atipia nuclear¹⁶. Sin embargo, un gran número de carcinomas presenta características mixtas, en estos casos de acuerdo a los criterios antes mencionados se clasifica de acuerdo al patrón predominante, en estos casos no es posible definir adecuadamente su origen ni predecir de manera fiable su comportamiento biológico. Por lo tanto, recientemente se han realizado estudios con marcadores de inmunohistoquímica para su clasificación histomolecular en estos 2 grandes grupos. Estos estudios han demostrado, que una correcta clasificación histológica-molecular en los subtipos pancreatobiliar e intestinal, son determinantes para predecir correctamente el comportamiento de la neoplasia, la sobrevida, y probablemente, el tipo de adyuvancia a utilizar según sea el epitelio que origino la neoplasia^{17,18,19}. Sin embargo no existe un consenso en la mejor combinación de marcadores. Kawabata et al²⁰ proponen a la citoqueratina 20 (CK20) como marcador de origen intestinal y mucina 1 (MUC1) como marcador pancreatobiliar, Chang et al²¹ define a el factor de transcripción CDX2 como mejor marcador intestinal y MUC 1 pancreatobiliar, además de asociarlos al estado ganglionar y con ello clasificarlos en 3 grupos pronósticos; en el estudio de Morini et al²² y recientemente el de Yun y Seo²³ en 2015 reporta el impacto pronóstico de la clasificación inmunohistoquímica utilizando CK 20 como marcador intestinal y CK7 como pancreatobiliar. En estos estudios se ha reportado porcentajes variables de positividad para cada marcador al compararlo con el tipo histológico definido por las características morfológicas (tabla 1)²⁰⁻²³:

ESTUDIO	MARCADOR DE INMUNOHISTOQUIMICA	TIPO HISTOLOGICO	
		INTESTINAL	PANCREATOBILIAR
Kawabata (2010) n=43	MUC 1	38 %	94 %
	CK20	100 %	22 %
Chang (2013)	Sidney Cohort n=72	MUC 1	45.6 %
		CDX2	43.5 %
	Glasgow Cohort n=90	MUC 1	37.5 %
		CDX2	48.9 %
	Verona Cohort n=46	MUC 1	54.2 %
		CDX2	79.2 %
Morini (2013) n=72	CK7	58.1 %	
	CK20	90.3 %	
Yun y Seo (2015) n=37	CK7	64 %	
	CK20	52 %	

Para la clasificación inmunohistoquímica en los estudios se basan de acuerdo a la positividad del marcador intestinal y negatividad para el marcador pancreatobiliar como fenotipo intestinal y viceversa para el fenotipo pancreatobiliar; en base a ello se ha relacionado con la clasificación histológica (Tabla 2)²⁰⁻²³:

ESTUDIO	COMBINACION DE MARCADORES	TIPO HISTOLOGICO	
		INTESTINAL	PANCREATOBILIAR
Kawabata (2010) n=43	MUC 1+, CK 20- (IHQ-PB)*	0 %	72.2 %
	CK20+, MUC 1- (IHQ-I)**	62.5 %	0 %
Chang (2013)	Sidney Cohort n=72	MUC 1+, CDX2- (IHQ-PB)*	0 %
		CDX2+, MUC1- (IHQ-I)**	100 %
	Glasgow Cohort n=90	MUC 1+, CDX2- (IHQ-PB)*	0 %
		CDX2+, MUC1- (IHQ-I)**	100 %
	Verona Cohort n=46	MUC 1+, CDX2- (IHQ-PB)*	0 %
		CDX2+, MUC1- (IHQ-I)**	100 %
Morini (2013) n=72	CK7+, CK20- (IHQ-PB)*	3.2 %	
	CK20+, CK7- o CK20+,CK7+ (IHQ-I)**	90.3 %	
Yun y Seo (2015) n=37	CK7+, CK20- (IHQ-PB)*	%	
	CK20+, CK7- (IHQ-I)**	11 %	

*IHQ-PB: FENOTIPO PANCREATOBILIAR POR INMUNOHISTOQUIMICA

**IHQ-I: FENOTIPO INTESTINAL POR INMUNOHISTOQUIMICA

Para una mejor clasificación de los carcinomas de ámpula de Váter es posible utilizar marcadores de inmunohistoquímica sobre todo en los casos indiferenciados o con patrones mixtos; con la finalidad de predecir de mejor manera su comportamiento biológico. Por lo que nos formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la combinación de marcadores de inmunohistoquímica que mejor se relaciona con la clasificación de los carcinomas de ámpula de Váter en pancreatobiliar o Intestinal?

II.JUSTIFICACIÓN

Los Carcinomas de ámpula de Váter tienen poca frecuencia, por lo que no existen muchos reportes en nuestro país y por lo tanto no conocemos los aspectos epidemiológicos de esta neoplasia en nuestra población. Siendo nuestro hospital un centro de concentración, es el lugar donde se diagnostican y tratan la mayor parte de estos casos en el centro y sur del país, lo que nos permite realizar estudios.

Diferentes autores han utilizado varias combinaciones de citoqueratinas y mucinas (CK20-MUC1, CK20-CK7, CDX2-MUC1 o CDX2-CK7), hasta el momento no se ha realizado algún estudio que compare las distintas combinaciones utilizadas por diferentes autores, para identificar cuál es la combinación de marcadores que mejor se relaciona con el tipo histológico en los carcinomas de ámpula de Váter; para ello es importante analizar los marcadores de inmunohistoquímica más utilizados e identificar la mejor combinación que distinga por inmunohistoquímica ambos subtipos e identificar los que nos ayudan a clasificar este tipo de neoplasias de una manera más exacta. Además, al obtener los resultados se buscará su uso de rutina en la clasificación de las neoplasias de ámpula de Váter de recién diagnóstico, con lo que se logra un mayor conocimiento de la enfermedad, se puede posteriormente analizar su valor un pronóstico y actuar de manera oportuna con las diferentes modalidades de tratamiento a los pacientes de mayor riesgo de recurrencia o con la finalidad de incrementar su sobrevida.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La región ampular alberga diferentes epitelios los cuales pueden dar origen a las neoplasias de ámpula de Váter, ya sea derivados del tejido pancreático, epitelio de la vía biliar o de origen intestinal; en la mayoría de los centros hospitalarios se diagnostica y trata a los cáncer de ámpula de váter de igual manera, sin diferenciar con claridad su posible origen histológico.

Uno de los factores pronósticos posterior a el tratamiento quirúrgico de los carcinomas de ámpula de Váter es el tipo histológico, se divide en dos grandes grupos de acuerdo a su probable origen: 1. Pancreatobiliar e 2. Intestinal; los cuales han mostrado diferente comportamiento biológico, posibilidad de recurrencia y sobrevida en algunos estudios recientemente realizados. Para clasificarlos se utilizan las características morfológicas encontradas a la observación mediante la tinción con hematoxilina-eosina con los criterios de Kimura, sin embargo, en la actualidad se ha buscado una mejor clasificación no solo morfológica, ya que algunas neoplasias muestran patrones mixtos o poco diferenciados, por lo que diversos autores han utilizado una combinación de marcadores de inmunohistoquímica para su clasificación; como fenotipo intestinal CK20 + / MUC 1 -, CK20 + / CK 7 -, ó CDX2 + / MUC 1 -; y como fenotipo pancreatobiliar CK20 - / MUC 1 +, CK20 - / CK 7 + ó CDX2 - / MUC 1 +.

IV.OBJETIVO (S).

IV.1 OBJETIVO GENERAL:

- Identificar la relación de cuatro combinaciones de marcadores de inmunohistoquímica con la clasificación histológica en intestinal o pancreatobiliar de los carcinomas de ampula de Váter.

IV.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- Determinar la relación de CK20-MUC1, CK20-CK7, CDX2-MUC1 o CDX2-CK7 con el tipo histológico intestinal o pancreatobiliar de los carcinomas de ampula de Váter.
- Conocer la prevalencia y el tipo de cáncer de ampula de Váter más frecuente en nuestro medio.

V. MATERIAL Y METODOS.

a) DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio transversal, Analítico, Retrospectivo.

b) LUGAR DEL ESTUDIO:

Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI

c) POBLACION DE ESTUDIO

Todos los pacientes atendidos al servicio de Sarcomas en el periodo de enero del 2007 a diciembre del 2012, reportados como adenocarcinoma de ampulla de Váter tratados en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI bajo los siguientes criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de certeza de carcinoma de ampulla de Váter obtenido mediante estudio histopatológico desde enero del 2007 a diciembre del 2012, que hayan sido sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo.
- Cualquier Género y edad.
- Derechohabiente del IMSS.
- Periodo de seguimiento mayor de 5 años.
- Cualquier grado de diferenciación.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con tumores de ampulla de Váter de etiología benigna

-Pacientes con diagnóstico diferente a adenocarcinoma

Criterios de eliminación:

-Pacientes con actividad tumoral residual macro o microscópica

(resección R2 o R1)

-Expediente incompleto

-Pacientes que no continuaron su seguimiento en esta unidad.

d) ESTRATEGIA DEL ESTUDIO.

Se capturaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de carcinoma de ampulla de Váter confirmado por reporte histopatológico, vistos en la consulta externa y/o hospitalización del servicio de Sarcomas y tumores de tubo digestivo alto y Oncología médica, que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico con intento curativo. También se realizó búsqueda en el archivo del departamento de patología de todos los resultados con este diagnóstico con la finalidad de recabar los datos de los pacientes.

Las laminillas obtenidas de los casos de carcinoma de ampulla de Váter que inicialmente fueron evaluadas por el patólogo que le correspondió analizar la pieza quirúrgica y emitió el diagnóstico inicial con tipo histológico, fueron reevaluadas por un patólogo para confirmar el diagnóstico y tipo histológico, así como especificar el sitio representativo donde se encuentra el carcinoma, para realizar el análisis de inmunohistoquímica que posteriormente se relacionó con el reporte histopatológico dado mediante tinción hematoxilina-eosina.

Se revisaron en expediente físico y electrónico las variables de estudio, de pacientes, evaluadas al momento de la consulta ordinaria del paciente y a su vez registro de estudios de diagnóstico y tratamientos utilizados, los cuales fueron plasmados en las notas del expediente clínico.

e) PROCEDIMIENTOS DE LABORATORIO

A partir de bloques de parafina de resecciones, se realizarán cortes histológicos de 3.5µm y se realizará tinción con hematoxilina y eosina, mediante revisión por parte de un patólogo se corroborará el diagnóstico de ampulla de vater y se establecerá el subtipo histológico de acuerdo a los criterios de Kimura. Se seleccionaron tres áreas representativas del tumor primario para la construcción de microarreglos de tejidos en el equipo ATA 100 Chemicon. Cada microarreglo constó de al menos 90 muestras, considerando 3 secciones para cada caso. Posteriormente se realizaron cortes histológicos a 4µm, se montaron en laminillas electrocargadas (VWR). Para la detección por inmunohistoquímica se utilizó el kit comercial BIOGENEX y fueron evaluados los siguientes anticuerpos: CDX2, MUC1, CK7 y CK20, Las diluciones de trabajo fueron tituladas en tejidos control propio de cada anticuerpo, siendo tejido de intestino normal para CDX2 y CK20 y epitelio pancreático para CK7 y MUC1. La inmunorreactividad citoplasmática y membranosa de los marcadores se consideró positiva cuando 5% o más de las células tumorales mostraron tinción, fueron revisadas por dos observadores independientes, el patólogo y médicos que laboran en el laboratorio de nicho y microambiente de la unidad de investigación en enfermedades oncológicas.

Por último se registraron en la hoja de recolección los datos recabados del expediente clínico y los resultados de inmunohistoquímica de cada muestra, y se realizó el análisis estadístico correspondiente.

f) DEFINICIÓN DE VARIABLES.

DEFINICION DE VARIABLES:					
VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	ESCALA DE MEDICION
TIPO HISTOLOGICO	Dependiente	Clasificación tumoral de acuerdo a clasificación por características morfológicas histológicas.	Registro en reporte de patología de tipo histológico de acuerdo a los criterios de Kimura ó Albores-Saaverda	Intestinal Pancreatobiliar	Cualitativa, nominal
FENOTIPO INTESTINAL	Independiente	Clasificación tumoral de acuerdo a marcadores de inmunohistoquímica	Registro en reporte de inmunohistoquímica de positividad para marcadores intestinales y negatividad para pancreatobiliares.	CK20+/MUC1- CK20 + /CK 7- CDX2+/MUC1- CDX2+/CK 7-	Cualitativa, nominal
FENOTIPO PANCREATO-BILIAR	Independiente	Clasificación tumoral de acuerdo a marcadores de inmunohistoquímica	Registro en reporte de inmunohistoquímica de positividad para marcadores pancreatobiliares y	CK20 - /MUC 1+ CK20 - / CK 7 + CDX2 -/MUC 1+ CDX2 - /CK 7 +	Cualitativa, nominal

			negatividad para intestinales.		
EDAD	Independiente	Tiempo cronológico de vida	Tiempo cronológico de vida al momento del diagnóstico	Años	Cuantitativa de Intervalo
SEXO	Independiente	Descripción de Genero respecto a las características sexuales primarias y secundarias	Genero registrado en el expediente clínico.	Hombre / Mujer	Cualitativa Nominal
TUMOR PRIMARIO (T)	Independiente	Máxima invasión tumoral de estructuras evaluado mediante el estudio microscópico de la pieza quirúrgica.	Registro en reporte de patología, de tumor limitado a el ámpula de váter(T1) o pared duodenal(T2) invasión a páncreas(T3) o tejidos peripancreáticos(T4).	T1-T2/ T3-T4	Cualitativa nominal
ACTIVIDAD GANGLIONAR (N)	Independiente	Crecimiento de células malignas en ganglios linfáticos locorreionales.	Registro en reporte de patología de ganglios linfáticos positivos para neoplasia (N1).	N0 N1	Cualitativa nominal

GRADO DE DIFERENCIACION	Independiente	Clasificación tumoral de acuerdo a la diferenciación por medios histopatológicos.	Registro en reporte de patología del grado de diferenciación: 1.Bien diferenciado, 2.Moderadamente diferenciado, 3.Mal diferenciado.	Grado 1 Grado 2 Grado 3	Cualitativa Ordinal
INVASION LINFOVASCULAR	Independiente	Invasión de células malignas en vasos sanguíneos o linfáticos.	Registro en reporte de patología de invasión linfovascular.	Si / No	Cualitativa nominal
INVASION PERINEURAL	Independiente	Invasión de células malignas en nervios.	Registro en reporte de patología de invasión perineural.	Si / No	Cualitativa nominal
TRATAMIENTO ADYUVANTE	Independiente	Uso de Radioterapia o quimioterapia para tratar la enfermedad.	Antecedente en expediente de uso de medicamentos antineoplásico o Radiación.	Si / No	Cualitativa nominal

g) TAMAÑO DE LA MUESTRA:

No ameritó cálculo de tamaño de muestra ya que se trata de un censo, incluyendo a todos los casos que cumplieran con los criterios de inclusión, exclusión o eliminación.

h) TÉCNICA DE MUESTREO.

No probabilístico. Censo de pacientes consecutivos.

i) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó análisis descriptivo y análisis inferencial.

Análisis descriptivo: Para las variables cuantitativas se exploró el tipo de distribución usando la técnica de los métodos mentales. Las variables cuantitativas con distribución normal se resumieron como media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se realizó frecuencias y N.

Análisis Inferencial. Para las variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de X^2 . Para la variable edad se utilizó la prueba de T de student. Se analizó la magnitud del evento calculando OR e intervalos de confianza del 95%.

VI. RESULTADOS.

Se capturaron los expedientes de 28 pacientes con diagnóstico de carcinoma de ámpula de Váter llevados a procedimiento de Whipple con intento curativo, sin datos de actividad tumoral residual, que cumplieron los criterios de inclusión; 19 pacientes de sexo femenino (67.9%), 9 masculino (32.1%) con una edad promedio de ambos sexos de 60.1 +/- 10.1 años.

De los 28 casos analizados, a la revisión histológica por hematoxilina-eosina de acuerdo a los criterios de Kimura, 11 (39.3%) fueron tipo Intestinal y 17 (60.7%) tipo Pancreatobiliar; 20 casos (71.4%) presentaron invasión linfovascular, 10 casos (35.7%) invasión perineural; 4 casos fueron bien diferenciados (14.3%), 23 moderadamente diferenciados (82.1%), 1 mal diferenciado (3.6%).

La etapificación de los casos de acuerdo a T fueron T1: 4 casos (14.3%), T2: 4 casos (14.3%), T3: 7 casos (25%), T4: 13 casos (46.4%); 14 pacientes tuvieron afección ganglionar correspondiente a un 50%. La etapificación AJCC fue: etapa clínica IA 5 casos (17.9%), IB 5 casos (17.9%), IIA 2 casos (7.1%), IIB 10 casos (35.7%), III 6 casos (21.4%).

Respecto a el tratamiento adyuvante 11 pacientes (39.3%) recibieron tratamiento sistémico con diferentes esquemas a base de gemcitabine, capecitabine, 5FU, carboplatino y leucovorin; 2 pacientes recibieron radioterapia a el lecho quirúrgico como paliación por recurrencia.

En la Tabla 1 se muestran los datos demográficos y clínicos de los pacientes:

Tabla 1. Datos demográficos y clínicos de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de ampulla de Vater			
TOTAL	n= 28	100%	
EDAD	Media	+/- DE	
Años	60.1	+/- 10.1	
GENERO		n	%
	MASCULINO	9	32.1
	FEMENINO	19	67.9
	Total	28	100
TIPO HISTOLOGICO		n	%
	INTESTINAL	11	39.3
	PANCREATOBILIAR	17	60.7
	Total	28	100
ESTADIO T		n	%
	T1	4	14.3
	T2	4	14.3
	T3	7	25
	T4	13	46.4
	Total	28	100%
ESTADIO N		n	%
	N0	14	50
	N1	14	50
	Total	28	100
ETAPA		n	%
	IA	5	17.9
	IB	5	17.9
	IIA	2	7.1
	IIB	10	35.7

	III	6	21.4
	Total	28	100%

GRADO		n	%
	1	4	14.3
	2	23	82.1
	3	1	3.6

INVASIÓN LINFOVASCULAR		n	%
	AUSENTE	8	28.6
	PRESENTE	20	71.4

INVASIÓN PERINEURAL		n	%
	AUSENTE	18	64.3
	PRESENTE	10	35.7

ADYUVANCIA		n	%
	NO	17	60.7
	SI	11	39.3

Se realizó relación de tipo histológico con las variables clínicas encontrando:

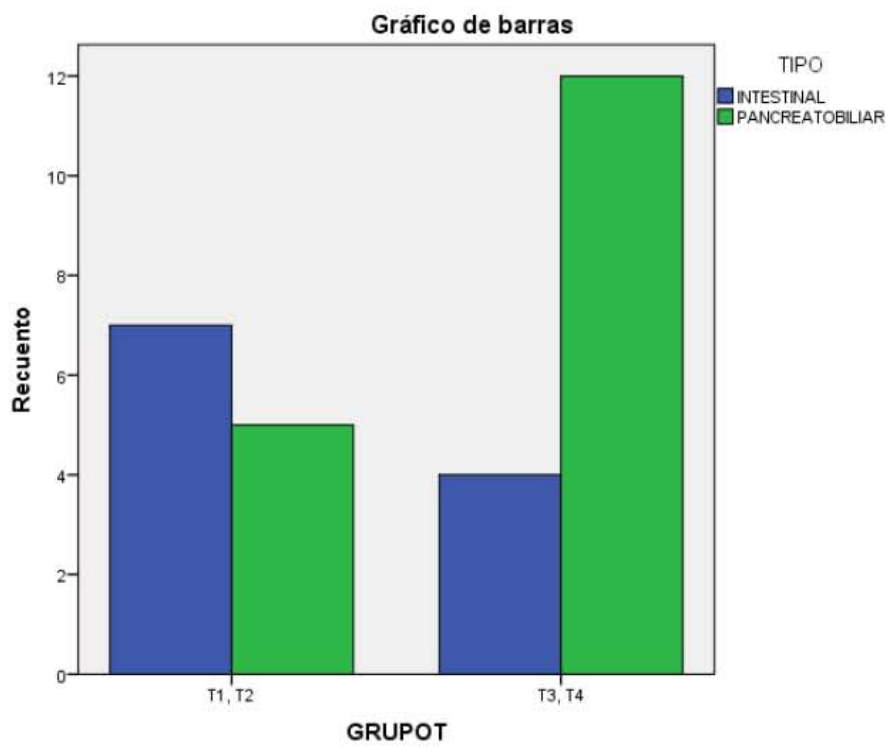
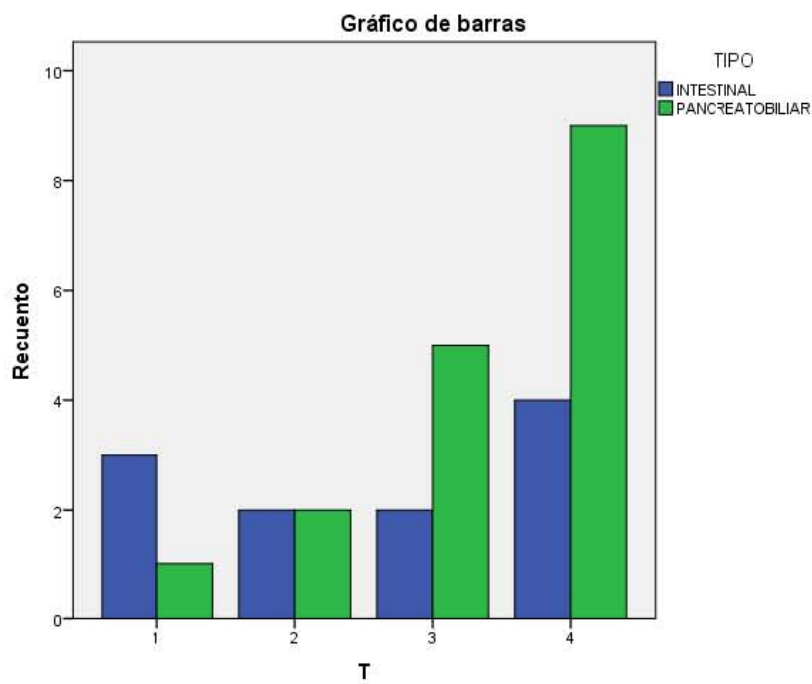
Tabla 2: Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente

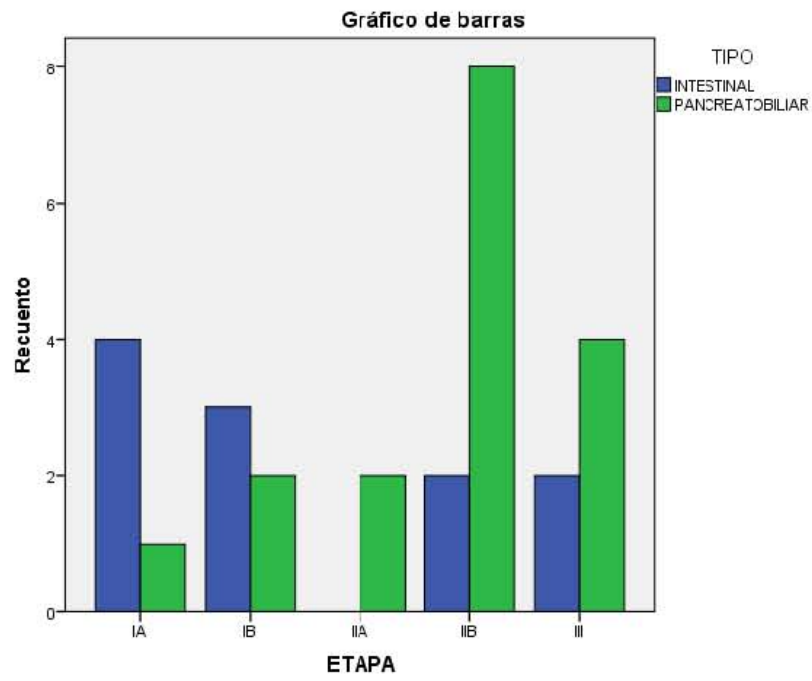
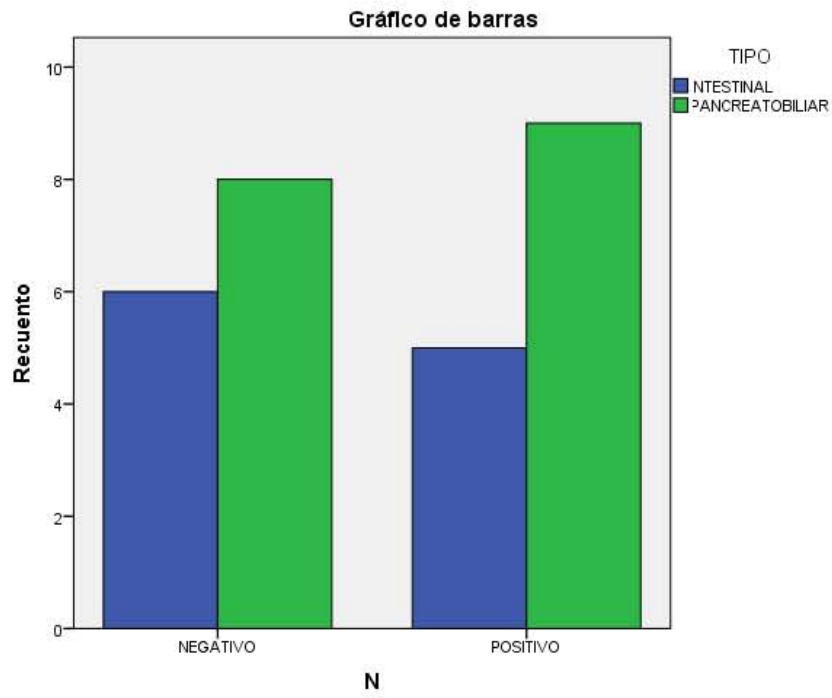
		TIPO HISTOLÓGICO		Total
		INTESTINAL	PANCREATOBILIAR	
SEXO	MASCULINO	4 14.3%	5 17.9%	9 32.1%
	FEMENINO	7 25.0%	12 42.9%	19 67.9%

Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente

T		TIPO HISTOLÓGICO		Total
		INTESTINAL	PANCREATOBILIAR	
	1	3 10.7%	1 3.6%	4 14.3%
	2	2 7.1%	2 7.1%	4 14.3%
	3	2 7.1%	5 17.9%	7 25.0%
	4	4 14.3%	9 32.1%	13 46.4%

Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
GRUPOS DE T	T1, T2	7 25.0%	5 17.9%	12 42.9%
	T3, T4	4 14.3%	12 42.9%	16 57.1%
Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
N	NEGATIVO	6 21.4%	8 28.6%	14 50.0%
	POSITIVO	5 17.9%	9 32.1%	14 50.0%
Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
ETAPA	IA	4 14.3%	1 3.6%	5 17.9%
	IB	3 10.7%	2 7.1%	5 17.9%
	IIA	0 0.0%	2 7.1%	2 7.1%
	IIB	2 7.1%	8 28.6%	10 35.7%
	III	2 7.1%	4 14.3%	6 21.4%
Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
GRADO	1	2 7.1%	2 7.1%	4 14.3%
	2	9 32.1%	14 50.0%	23 82.1%
	3	0 0.0%	1 3.6%	1 3.6%
Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
ILV	AUSENTE	5 17.9%	3 10.7%	8 28.6%
	PRESENTE	6 21.4%	14 50.0%	20 71.4%
Tipo Histológico en relación con el sexo del paciente				
IPN	AUSENTE	9 32.1%	9 32.1%	18 64.3%
	PRESENTE	2 7.1%	8 28.6%	10 35.7%





Se relacionaron los marcadores de inmunohistoquímica de manera individual con los tipos histológicos, encontrando:

Tabla 3: Relación de los marcadores de inmunohistoquímica con el tipo histológico

		TIPO		OR	Intervalo de confianza al 95%	
		INTESTINAL N=11 (%)	PANCREATOBILIAR N=17 (%)		Inferior	Superior
CK 20	POSITIVO	6 (54.5)	3 (17.6)	.179	.032	.999
CDX2	POSITIVO	11 (100)	11 (64.7)	2	1.31	3.03
CK7	POSITIVO	9 (81.8)	17(100)	2.88	1.7	4.9
MUC 1	POSITIVO	9 (81.8)	17(100)	2.88	1.7	4.9

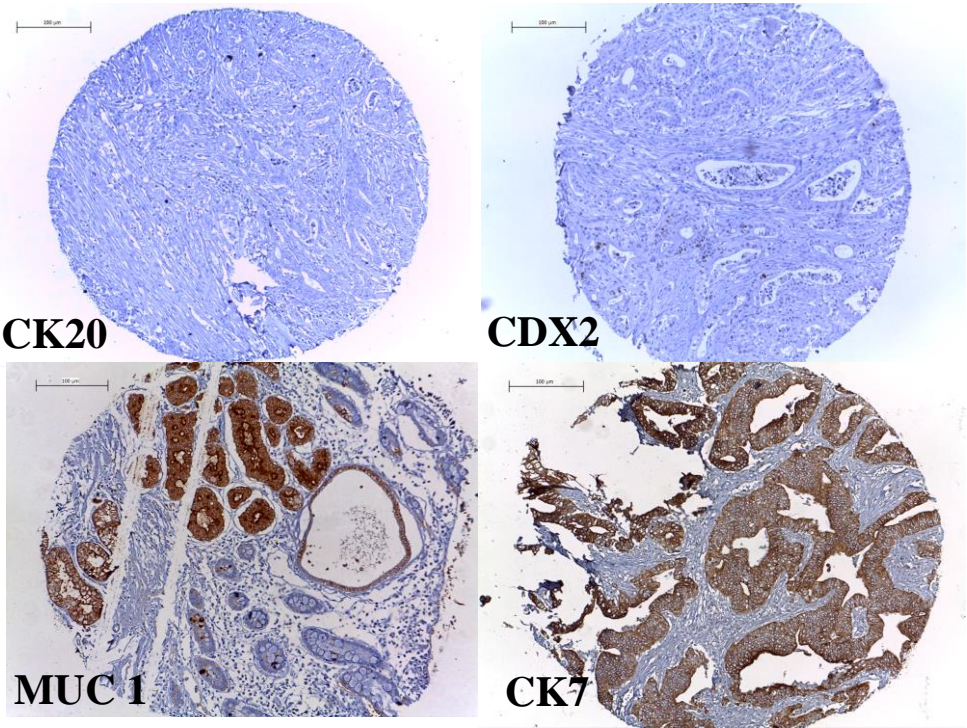
Se determinó relación de los grupos de marcadores de inmunohistoquímica con el tipo histológico por morfología, determinando como referencia de magnitud su OR con intervalos de confianza:

Tabla 4: Relación de los grupos de marcadores de inmunohistoquímica con el tipo histológico

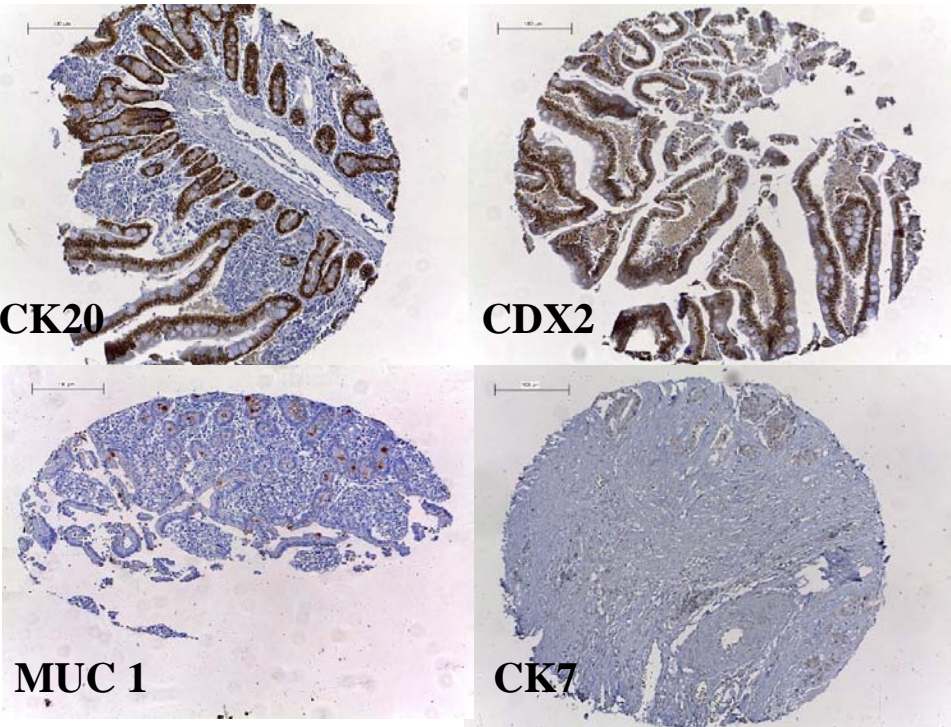
		TIPO HISTOLÓGICO		OR	Intervalo de confianza al 95%	
		INTESTINAL N=11 (%)	PANCREATOBILIAR N=17 (%)		Inferior	Superior
IHQ INTESTINAL	CK20+/MUC1-	1 (20)	0(0)	.222	.094	.527
	CK20+/CK7-	2 (28.6)	0(0)	0.263	0.124	0.558
	CDX2+/MUC1-	2 (100)	0(0)	NC	NC	NC
	CDX2+/CK7-	2 (100)	0(0)	NC	NC	NC
IHQ PANCREATOBILIAR	CK20-/MUC1+	4(66.7)	14(100)	4.5	1.896	10.68
	CK20-/CK7+	5(71.4)	14(100)	3.8	1.791	8.064
	CDX2-/MUC1+	0(0)	6(100)	NC	NC	NC
	CDX2-/CK7+	0(0)	6(100)	NC	NC	NC

NC: No calculable

INMONOHISTOQUIMICA DE CASO CON FENOTIPO PANCREATOBILIAR,
CK20-/MUC1+, CK20-/CK7+ y CDX2-/MUC1+, CDX2-/CK7+



INMONOHISTOQUIMICA DE CASO CON FENOTIPO INTESTINAL,
CK20+/MUC1-, CK20+/CK7- y CDX2+/MUC1-, CDX2+/CK7-



VII. DISCUSIÓN.

Se analizaron 28 casos de pacientes con diagnóstico de carcinoma de ampulla de Váter, a los cuales se revisaron las variables clínicas y su revisión histológica a la tinción de hematoxilina-eosina, posteriormente se determinó área representativa de tumor para realizar análisis con los marcadores de inmunohistoquímica.

Encontramos una mayor proporción en el género femenino (relación 2.1 femenino/masculino) a diferencia de lo reportado en la mayoría de la literatura internacional, el promedio de edad fue de 60.1 años similar a los estudios reportados^{20, 21, 22,23.}

En nuestro estudio a la revisión histológica y clasificación morfológica por los criterios de Kimura 17 casos corresponden a Pancreatobiliar (60.7%), 11 casos de tipo histológico intestinal (39.3%). Se encontró más casos Pancreatobiliar en el sexo femenino 42.9 vs 17.9%.

Al relacionar el tipo histológico con las variables evaluadas, se encontró que el tipo Pancreatobiliar presenta etapas más avanzadas, al encontrar un 42.9% de T3 y T4, a diferencia del tipo intestinal donde se encontraban solo 14.3%; así mismo una mayor afección de ganglios positivos en el tipo pancreatobiliar 32.1% vs 17.9% en el intestinal, por lo que se encontraron la mayor parte de los casos en pancreatobiliares en estadio IIB y III. Se encontró también otros factores de mal pronóstico asociados al fenotipo pancreatobiliar, como mayor número de casos moderadamente diferenciados o mal diferenciados con 53.6% vs 32.1% en el tipo

intestinal; mayor invasión linfovascular 50 vs 21.4%, infiltración perineural 28.6 vs 7.1%.

Se realizó la determinación de los marcadores de inmunohistoquímica a todos los casos evaluados y se relacionó con el tipo histológico encontrando CK20 positiva en 6 de los 11 casos tipo histológico intestinal y en 3 de los casos pancreatobiliares; CDX2 positiva en los 11 casos intestinales, sin embargo, también fue positivo en 11 de 17 casos pancreatobiliar. Los marcadores CK7 y MUC 1 se encontraron positivos en todos los casos pancreatobiliares, sin embargo, también positiva en 8 de los 11 casos intestinales (81.8%).

Al formar grupos de un marcador de inmunohistoquímica relacionado con el tipo intestinal positiva, aunado a marcador relacionado con el tipo intestinal negativo y viceversa se forman grupos de inmunohistoquímica con Fenotipo Pancreatobiliar y Fenotipo Intestinal; se relacionó las cuatro combinaciones formadas con el tipo histológico.

Se encontró relación significativa del tipo histológico intestinal con los grupos CK20+/MUC1- con OR de 0.222 (IC95% 0.94-0.527) y para CK20+/CK7- con OR de 0.263 (IC95% 0.124-0.558); no fue posible realizar OR de CDX2+/MUC1- o CDX2+/CK7- ya que se encontró relacionado en 2 de los 11 casos, correspondiendo a el 100% de los casos que cumplieron con este grupo de marcadores y en 0 de los 17 casos pancreatobiliares.

A su vez el tipo histológico Pancreatobiliar se relacionó de manera significativa con los grupos CK20-/MUC1+ con OR de 4.5 (IC95% 1.89-10.68) y para CK20-/CK7+

con OR de 3.8 (IC95% 1.79-8.064); tampoco fue posible realizar OR de CDX2-/MUC1+ o CDX2-/CK7+, sin embargo, estos grupos no se encontraron en ninguno de los casos intestinales y en 6 de los 17 casos pancreatobiliares correspondiente a 100% de los casos que cumplieron con estos grupos de inmunohistoquímica.

Nuestro estudio detecto a CK20 y MUC 1 como los mejores marcadores que se relacionan con el tipo Pancreatobiliar, al igual con lo reportado por Kawabata et al²⁰ quien utiliza para la clasificación de los carcinomas de ampula de Váter CK20 y MUC 1 a diferencia de los estudios de Chang et al²¹, quienes utilizan CDX2 y MUC 1 o de los reportes de Morini²² o Yun y Seo²³, donde utilizan CK20 y CK7. No encontramos un grupo de marcadores que mas se relacione con los tipos intestinales, ya que los grupos de CK 20+/CK7-, CDX2+, MUC1- o CDX2+/CK7- se relacionaron con 2 de los 11 casos intestinales y CK20+/MUC1- solo con uno de los 11 casos.

VIII. CONCLUSIONES.

Concluimos que los grupos CK20+/MUC1-, CK20+/CK7-, CDX2+/MUC1- o CDX2+/CK7- se relacionan con el tipo histológico intestinal sin embargo cumplieron con este grupo de marcadores solo 2 pacientes de los 11 casos intestinales, debido a que en la mayoría de los pacientes independientemente del tipo histológico se encontró positividad para los marcadores MUC 1 y CK7.

Al analizar la relación de los marcadores de fenotipo Pancreatobiliar CK20-/MUC1+, CK20-/CK7+, CDX2-/MUC1+ o CDX2-/CK7+ con los tipos histológicos se encontró que los grupos que presentan CK20 negativo se relacionan con más número de casos del tipo histológico pancreatobiliar en 14 de 17 y de ellos con mayor relación por OR de 4.5 en CK20-/MUC1+ versus 3.8 en el grupo CK20-/CK7+; a comparación de los que utilizan CDX2 se relacionó solo con 6 de los 17 casos siendo igual para CDX2-/MUC1+ o CDX2-/CK7+.

Los grupos que utilizan CK20 se relacionan con un mayor número de casos del tipo Pancreatobiliar a comparación de los que utilizan CDX2; no se encontró un grupo que relacionara más con el tipo Intestinal.

IX. ASPECTOS ÉTICOS.

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. No requiere hoja de consentimiento informado, ya que no se realizan procedimientos en los pacientes involucrados únicamente se analizan datos registrados en expediente clínico y análisis con inmunohistoquímica de las piezas quirúrgicas.

Con este estudio no se obtiene un beneficio directo a los pacientes participantes, sin embargo, el conocimiento adquirido permitirá detectar si la utilidad de los marcadores de inmunohistoquímica para clasificar a los cáncer de ámpula de Váter y en estudios posteriores relacionarlo con la sobrevida, con lo que se pueden plantear opciones terapéuticas de una manera más rápida para el tipo específico de tumor.

El estudio no atañe ningún riesgo o expone al paciente a nuevos estudios y/o tratamientos.

Todos los datos consultados serán confidenciales y en ningún momento aparecerá el nombre de los pacientes en ninguna publicación. Se mantendrá en todo momento confidencialidad de la información privada y el nombre será reemplazado por un código que la identifique.

X. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Los recursos humanos para la realización de este estudio fueron médicos residentes y médicos adscritos a los servicios de Oncología médica, Oncología Quirúrgica, para la valoración clínica de los pacientes, solicitud e interpretación de estudios diagnósticos, así como para el tratamiento correspondiente; Médicos adscritos del servicio de Patología para el análisis microscópico de las muestras obtenidas o la revisión de laminillas procesadas en otra unidad para su diagnóstico inicial el cual se encuentra en el expediente; para el proyecto actual, todas las muestras fueron reevaluadas por un patólogo adscrito al servicio de patología con la finalidad de confirmar el diagnóstico inicial y seleccionar el sitio representativo del tumor para el análisis de inmunohistoquímica; Personal de la Unidad de investigación médica en enfermedades oncológicas para el análisis por inmunohistoquímica, el cual fue realizado con los anticuerpos con los que cuenta el laboratorio y con sus propios recursos; personal de laboratorio y radiodiagnóstico para la realización de los estudios correspondientes.

Los recursos físicos utilizados fueron los consultorios de los servicios involucrados, instalaciones del servicio de Patología, Unidad de investigación médica en enfermedades oncológicas, laboratorio y Radiodiagnóstico.

El estudio no genera costo al paciente.

XI. EXPERIENCIA DEL GRUPO.

El grupo está compuesto por un médico residente y un médico de base, que cuentan con la formación necesaria para coordinar el proyecto y para realizar la parte clínica del mismo, una investigadora biomédica que cuenta con la experiencia necesaria para realizar y cuantificar las pruebas de inmunohistoquímica, así como con experiencia en la biología de la enfermedad, con un patólogo que cuenta con la experiencia para realizar las evaluaciones histopatológicas de los casos, además de un médico con amplio conocimiento en investigación clínica, para asesorar la metodología estadística.

XII. ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD.

No requiere, ya que el presente estudio no expone al paciente o al personal médico a ningún riesgo.

XIII. REFERENCIAS:

1. Albores-Saavedra J, Schwartz AM, Batich K, Henson DE. Cancers of the ampulla of vater: demographics, morphology, and survival based on 5,625 cases from the SEER program. *J Surg Oncol* 2009; 100:598.
2. Talamini MA, Moesinger RC, Pitt HA, et al. Adenocarcinoma of the ampulla of Vater. A 28-year experience. *Ann Surg* 1997; 225:590.
3. Palazzo L. Staging of ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1998; 30 Suppl 1:A128.
4. Ruemmele P, Dietmaier W, Terracciano L, et al. Histopathologic features and microsatellite instability of cancers of the papilla of vater and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:691.
5. Tsukada K, Takada T, Miyazaki M, et al. Diagnosis of biliary tract and ampullary carcinomas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2008; 15:31.
6. Skordilis P, Mouzas IA, Dimoulios PD, et al. Is endosonography an effective method for detection and local staging of the ampullary carcinoma? A prospective study. *BMC Surg* 2002; 2:1.
7. Bakkevold KE, Arnesjø B, Kambestad B. Carcinoma of the pancreas and papilla of Vater: presenting symptoms, signs, and diagnosis related to stage and tumour site. A prospective multicentre trial in 472 patients. Norwegian Pancreatic Cancer Trial. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27:317.
8. Domagk D, Wessling J, Reimer P, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, intraductal ultrasonography, and magnetic resonance cholangiopancreatography in bile duct strictures: a prospective

- comparison of imaging diagnostics with histopathological correlation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:1684.
9. Smith RA, Ghaneh P, Sutton R, et al. Prognosis of resected ampullary adenocarcinoma by preoperative serum CA19-9 levels and platelet-lymphocyte ratio. *J Gastrointest Surg* 2008; 12:1422.
 10. Asbun HJ, Rossi RL, Munson JL. Local resection for ampullary tumors. Is there a place for it? *Arch Surg* 1993; 128:515.
 11. Clary BM, Tyler DS, Dematos P, et al. Local ampullary resection with careful intraoperative frozen section evaluation for presumed benign ampullary neoplasms. *Surgery* 2000; 127:628.
 12. Hornick JR, Johnston FM, Simon PO, et al. A single-institution review of 157 patients presenting with benign and malignant tumors of the ampulla of Vater: management and outcomes. *Surgery* 2011; 150:169.
 13. Roder JD, Schneider PM, Stein HJ, Siewert JR. Number of lymph node metastases is significantly associated with survival in patients with radically resected carcinoma of the ampulla of Vater. *Br J Surg* 1995; 82:1693.
 14. Falconi M, Crippa S, Domínguez I, et al. Prognostic relevance of lymph node ratio and number of resected nodes after curative resection of ampulla of Vater carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:3178.
 15. Kimura W, Futakawa N, Yamagata S, Wada Y, Kuroda A, Muto T, Esaki Y: Different clinicopathologic findings in two histologic types of carcinoma of papilla of Vater. *Jpn J Cancer Res* 1994, 85:161-166.
 16. Albores-Saavedra J, Henson DE, Klimstra DS: Tumor of the gallbladder, extrahepatic bile duct, and ampulla of Vater. In *Atlas of Tumor Pathology*

- Third series, Fascicle 27. Edited by: Rosai J, Sobin L. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 2000:259-316.
17. Kim WS, Choi DW, Choi SH, et al. Clinical significance of pathologic subtype in curatively resected ampulla of Vater cancer. *J Surg Oncol* 2012; 105:266.
 18. Zhou H, Schaefer N, Wolff M, Fischer HP. Carcinoma of the ampulla of Vater: comparative histologic/immunohistochemical classification and follow up. *Am J Surg Pathol* 2004;28:875-82.
 19. Chu PG, Schwarz RE, Lau SK, Yen Y, Weiss LM. Immunohistochemical staining in the diagnosis of pancreatobiliary and ampulla of Vater adenocarcinoma: application of CDX2, CK17, MUC1, and MUC2. *Am J Surg Pathol* 2005;29:359-67.
 20. Kawabata Y, Tanaka T, Nishisaka T, Inao T, Nishi T, Yano S. Cytokeratin 20 (CK20) and apomucin 1 (MUC1) expression in ampullary carcinoma: correlation with tumor progression and prognosis. *Diagn Pathol* 2010;5:75.
 21. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of Vater. *J Clin Oncol* 2013; 31:1348.
 22. Morini S, Perrone G, Borzomati D, Vincenzi B, Rabitti C, Righi D, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: morphological and immunophenotypical classification predicts overall survival. *Pancreas*. 2013;42:60–6.
 23. Yun SP, Seo HI. Prognostic impact of immunohistochemical expression of CK7 and CK20 in curatively resected ampulla of Vater cancer. *BMC Gastroenterology* (2015) 15:165.

XIV. ANEXOS:

1. ETAFIFICACIÓN TNM DE CARCINOMA DE AMPULA DE VATER

Tumor primario (T)	
TX	Tumor primario no puede ser determinado
T0	Sin evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor limitado a el ámpula e Váter o esfínter de Oddi
T2	Tumor invade la pared duodenal
T3	Tumor invade el páncreas
T4	Tumor invade tejidos peripancreaticos, otras estructuras u órganos adyacentes además del páncreas.
Ganglios Regionales (N)	
NX	Ganglios regionales no pueden ser determinados
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis a ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

CLASIFICACIÓN POR ETAPAS			
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	N1	M0
	T3	N1	M0
Estadio III	T4	Cualquier N	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original source for this material is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.

2. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

RELACIÓN DE CUATRO COMBINACIONES DE MARCADORES DE INMUNOHISTOQUÍMICA CON LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA EN INTESTINAL O PANCREATOBILIAR DE LOS CARCINOMAS DE ÁMPULA DE VÁTER

Ficha Identificación:

Nombre: _____ Sexo: _____
 NSS _____ Edad: _____
 Dx: _____
 Cirugía: _____ Fecha Qx: _____

Tipo Histológico: Intestinal _____ Pancreatobiliar _____ Mixto _____ Inespecífico _____

Tamaño tumor: _____ cm; T1 ___ T2 ___ T3 ___ T4 ___
 Actividad ganglionar: Si ___ No ___ # de Ganglios: _____
 Grado Diferenciación: Bien Dif: ___ Mod Dif: ___ Poco Dif: ___
 Invasión linfovascular: Si ___ No ___
 Invasión Perineural: Si ___ No ___
 Adyuvancia: Si ___ No ___ Radioterapia: ___ Quimioterapia: ___

RESULTADO DE INMUNOHISTOQUIMICA:

Marcador:	CK 20	CDX 2	CK 7	MUC 1	MUC 2
Positivo	_____	_____	_____	_____	_____
Negativo	_____	_____	_____	_____	_____

COMBINACION DE MARCADORES:

MARCADORES	PANEL INTESTINAL:				PANEL PANCREATOBILIAR:			
	CK20+ /MUC 1-	CK20+ /CK7 -	CDX2 + /MUC 1-	CDX2+ /CK7 -	CK20- /MUC 1+	CK20- /CK7 +	CDX2- /MUC 1+	CDX2- /CK7 +
Resultado:	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____	_____

Observaciones:

