



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
ESCUELA DE POSGRADO

INVASIÓN LINFOVASCULAR COMO  
FACTOR PRONÓSTICO DE SOBREVIVENCIA  
A LARGO PLAZO POST  
DUODENOPANCREATECTOMÍA  
CEFÁLICA POR ADENOCARCINOMA  
AMPULAR CON ENFERMEDAD  
GANGLIONAR NEGATIVA

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE  
MAESTRO EN CIENCIAS EN  
INVESTIGACIÓN EPIDEMIOLÓGICA

LISBETH YESENIA RODRIGUEZ TANTA

LIMA-PERÚ  
2019



ASESOR: Dr. GERMÁN F. ALVARADO CUTIPA-FLORES

## DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A:

*Mi abuelita Nelly que desde el cielo guía mis pasos*

*Mi papá Betito por ser el motor de este deporte llamado vida*

*Mi mamá Maritza y familia por darme cariño, amor y comprensión*

*Mis profesores y amigos epidemiólogos por enseñarme el extraordinario camino de la epidemiología*

## **TABLA DE CONTENIDOS**

1. INTRODUCCIÓN	Pág. 01
2. METODOLOGÍA	Pág. 03
2.1 Diseño del estudio	Pág. 03
2.2 Participantes	Pág. 03
2.4 Variables	Pág. 04
2.5 Procesamiento y análisis estadístico	Pág. 05
2.6 Consideraciones éticas	Pág. 06
3. RESULTADOS	Pág. 07
4. DISCUSIÓN	Pág. 10
5. CONCLUSIÓN	Pág. 17
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 18

## RESUMEN

**Introducción:** A pesar de que la enfermedad ganglionar negativa es un factor pronóstico de importancia en la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma ampular (AA), un subgrupo muere por cáncer. Existe sólida evidencia que la invasión linfovascular (ILV) puede sugerir micrometástasis ocultas en pacientes con enfermedad ganglionar negativa (N0) en cáncer gástrico y de colon. Sin embargo, su importancia en el AA aún se desconoce. El objetivo fue evaluar el *hazard* de ILV en la supervivencia global (SG) de pacientes con (N0) operados mediante duodenopancreatectomía (DPC).

**Métodos:** Se desarrolló un estudio retrospectivo multicéntrico de pacientes con DPC por AA N0 entre 2001 y 2011 en Lima, Perú. Se revisaron los informes patológicos de todos los pacientes. Se utilizó el método Kaplan Meier para calcular las curvas de supervivencia desde el momento post-cirugía hasta la muerte por cualquier causa y su relación con la presencia o no de ILV. El análisis bivariado y de múltiples variables se desarrolló mediante el modelo de Regresión de Cox. Se calculó Hazard Ratio (HR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

**Resultados:** Se incluyeron 144 pacientes e ILV estuvo presente en 54 pacientes (37%). Las características demográficas y patológicas fueron similares entre los pacientes con y sin ILV. La presencia de ILV se incrementó de acuerdo al estadio T (T1, 14%; T2, 31%; T3, 47% and T4, 73%;  $p=0,002$ ). Los pacientes con ILV tuvieron una mediana de supervivencia global corta (31 meses) en comparación con los pacientes sin ILV (60 meses,  $p<0,001$ ). En el análisis de múltiples variables, la

ILV (HR 2,54; IC 95% 1,37-4,71; p=0,003) estuvo significativamente asociada a riesgo instantáneo de muerte.

**Conclusiones:** En este estudio, ILV fue un factor asociado a mayor riesgo instantáneo de muerte en los pacientes operados mediante DPC por AA N0. Este resultado representa una potencial evidencia de que ILV identificaría a los pacientes con AA N0 con corta supervivencia, quienes podrían beneficiarse de la terapia adyuvante.

**Palabras clave:** *Invasión linfovascular; factor pronóstico; adenocarcinoma ampular con enfermedad ganglionar negativa.*

## ABSTRACT

**Background:** Although node-negative disease is the major prognostic factor for survival in ampullary adenocarcinoma (AA), a subgroup of patients experience cancer death. There is strong evidence that the presence of lymphovascular invasion (LVI) can suggest occult micrometastases and therefore could identify at risk node-negative patients in gastric and colon cancers, however its importance in AA still unknown. The aim was to assess the hazard of LVI in overall survival (OS) of patients who underwent duodenopancreatectomy (PD) for a node-negative AA.

**Methods:** We performed a retrospective multicenter study of patients who underwent PD for node-negative AA between 2002 and 2011 in Lima, Peru. Pathological reports were reviewed for all patients. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method from post-surgery until the death for any cause and the relation with LVI presence. Bivariate and multivariable analysis was performed using Cox regression analysis. Crude and adjusted Hazard Ratios (HR) con 95% Confidence Intervals (CI) were computed.

**Results:** 144 patients were included and LVI was present in 54 patients (37%). Demographic and pathologic characteristics were similar between patients with and without LVI. Risk of LVI increased with T stage (T1, 14%; T2, 31%; T3, 47% and T4, 73%;  $p=0.002$ ). Patients with LVI had a shorter median OS (31 months) in comparison with patients without LVI (60 months;  $p<0.001$ ). On multivariable analysis, LVI (HR=2.54, 95% CI 1.37-4.571;  $p=0.003$ ) was significantly associated with instantaneous risk of death.



**Conclusions:** In this study, LVI was a factor associated with higher instantaneous risk of death in patients who underwent PD for a node-negative AA. This result represents a potential evidence that LVI could identify node-negative AA patients with shorter survival who could benefit from adjuvant therapy.

**Key words:** *Lymphovascular Invasion; prognostic factor; Node-Negative Ampullary Adenocarcinoma*

## 1. INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma ampular o de ampolla de Váter tiene una incidencia de seis casos por millón de habitantes a nivel global, produciéndose la mayor incidencia durante la sexta década de la vida (1–4). A diferencia de otros cánceres periampulares, posee una alta tasa de resecabilidad (80 a 90%) mediante duodenopancreatectomía cefálica (DPC), cirugía que representa la única oportunidad de acceder a un tratamiento potencialmente curativo (5–7).

La supervivencia global a 5 años (SG) en pacientes con DPC por adenocarcinoma ampular en Estados Unidos va de 45% a 68% (8–13) y en Latinoamérica es alrededor de 40% (14). La SG podría estar asociada a factores pronósticos tales como: tamaño de tumor, profundidad de la infiltración, estadio TNM al diagnóstico, grado histológico de diferenciación, margen de sección comprometido, invasión perineural y presencia de enfermedad ganglionar positiva (enfermedad N1) (15). Por el contrario, la ausencia de metástasis ganglionar linfática (enfermedad N0) ha sido consistentemente reportada como un predictor de importancia en la supervivencia global de pacientes con adenocarcinoma ampular (16–18). Sin embargo, dentro del grupo de pacientes con enfermedad N0, hay un subgrupo que finalmente fallece de la enfermedad, lo que hace necesario la búsqueda de factores pronósticos que permitan identificar adecuadamente pacientes con alto riesgo dentro de este subgrupo.

La invasión linfovascular (ILV) parece ser un buen candidato para discriminar mejor los grupos de pronóstico favorable y desfavorable dentro del subgrupo N0; su participación clave en la diseminación regional y sistémica de células neoplásicas y su demostrada función como el factor de riesgo de mayor

relevancia para el desarrollo de metástasis ganglionar linfática en el adenocarcinoma ampular, sustentan su importancia pronóstica (8, 13,18–20). Además, el valor pronóstico de riesgo de mortalidad de la ILV en enfermedad N0 ya ha sido claramente demostrado en el cáncer gástrico y el cáncer de colon (19–21). Sin embargo, luego de realizar una revisión, no se ha hallado evidencia científica sobre el impacto de la ILV en la mortalidad de pacientes con adenocarcinoma ampular con enfermedad N0.

Asimismo, se debe mencionar que dado que las guías de práctica clínica son muy escasas, y de hecho la presente evaluación no ha podido encontrar alguna, ni tampoco sustento basado en evidencia sobre el tratamiento idóneo para los pacientes con enfermedad N0 luego de la DPC y que lo único que se conoce es que actualmente menos del 30% de ellos reciben tratamiento adyuvante en centros especializados en cirugía pancreática, mientras que el porcentaje restante solo se le hace seguimiento(22–25), es que queremos investigar si la ILV podría ser de utilidad como factor pronóstico para mejorar la selección y estratificación de pacientes con enfermedad N0 de alto riesgo (pacientes con micro metástasis o estadio ganglionar falso-negativo) que podrían beneficiarse del tratamiento adyuvante y mejorar su supervivencia. Un beneficio adicional de la ILV es su fácil evaluación y bajo costo en comparación con técnicas moleculares o de inmunohistoquímicas.

Por todo lo descrito, el objetivo principal del presente estudio fue evaluar el *hazard* de ILV en la supervivencia global (SG) de pacientes con enfermedad ganglionar negativa (N0) operados mediante duodenopancreatectomía (DPC).

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1. Diseño del estudio

Estudio multicéntrico de cohorte retrospectivo, por revisión de historias clínicas y láminas de patología de pacientes con resección quirúrgica por adenocarcinoma ampular que busca evaluar la asociación entre Invasión linfovascular (ILV) y la supervivencia a 5 años de los pacientes con adenocarcinoma ampular sin metástasis ganglionar (N0) operados mediante DPC. Los datos son provenientes de la base de un estudio madre (aún no publicado) cuyo objetivo fue determinar la SG a 5 años de los pacientes con adenocarcinoma periampular luego de DPC.

### 2.2. Participantes

Se identificaron pacientes a quienes se les diagnosticó por primera vez adenocarcinoma de ampolla de Váter mediante procedimientos anatómo-patológicos y que fueron sometidos a cirugía DPC clásica o con preservación de píloro con enfermedad ganglionar negativa (N0) desde enero 1, 2002 a diciembre 31, 2011 en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) y el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI), ubicados en Lima, Perú.

Se excluyeron: pacientes menores de 18 años, aquellos que no contaban con informes patológicos completos y/o no disponían de muestras patológicas, el haber recibido quimioterapia o radioterapia neoadyuvante, mortalidad postoperatoria inmediata (muerte ocurrida durante la hospitalización luego de

realizada la cirugía o aquella sucedida dentro de los 90 días (25–27) post quirúrgicos en los pacientes que fueron dados de alta) e historia de enfermedades que afecten severamente la supervivencia global (SIDA, TBC multidrogo resistente, insuficiencia renal crónica terminal, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia hepática) (Ver Gráfico N° 5).

### **2.3. Recolección de Datos**

Se recolectó información para cada paciente sobre las variables de interés como invasión linfovascular y estado final del paciente luego del seguimiento, fecha de muerte o último seguimiento; además de potenciales variables confusoras como: datos demográficos, antecedentes patológicos, tipo de cirugía, tamaño de tumor, grado histológico de diferenciación, profundidad de infiltración del tumor (estadio T), presencia de invasión perineural, número de ganglios linfáticos examinados (NGLE). Previa recolección de datos, se realizó una revisión de láminas histológicas de los 144 pacientes incluidos en el estudio con la finalidad de confirmar el diagnóstico de presencia de ILV. Esta revisión fue realizada por dos patólogos entrenados en patología periampular.

### **2.4. Variables**

La variable invasión linfovascular (ILV) se definió como la presencia de células neoplásicas en los vasos sanguíneos y/o linfáticos en el tumor ampular luego de haber sido extraído quirúrgicamente mediante la lectura de un patólogo, utilizando microscopía y la técnica de tinción de hematoxilina-eosina. El estadio N0 fue descrito como el no compromiso por células neoplásicas en algún ganglio linfático examinado por el patólogo luego de la resección quirúrgica del tumor

ampular, según la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (28).

La variable supervivencia global (SG) fue definida como el estado de sobrevivencia del paciente en base al tiempo transcurrido desde el día de la cirugía hasta la fecha del fallecimiento o la fecha de censura (30/06/2013). Estos datos fueron recolectados a partir de la revisión manual de las historias clínicas y en la mayoría de casos (70%) en base al Registro Nacional de Identificación y Estado Civil (RENIEC) debido a que las historias revisadas carecían información sobre el estado (vivo o muerto) durante la fecha de revisión. Para efectos del análisis estadístico (ver más adelante), se consideró al estado muerte como “1” y como “0” a vivo.

Las variables confusoras estadiaje TNM, el número de ganglios linfáticos examinados (NGLE) y el estadio T -profundidad tumoral- se evaluaron siguiendo la guía séptima edición del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (ver Tabla N° 3). (28). El tamaño tumoral fue definido como la dimensión máxima del tumor en el estudio macroscópico.

## **2.5. Procesamiento y Análisis estadístico**

Para el análisis descriptivo, las variables cuantitativas (edad, tamaño del tumor y número de ganglios) fueron reportadas como medias con su desviación estándar (DE) o como medianas con su respectivo rango intercuartil.

La supervivencia se midió desde el momento de la cirugía hasta la fecha de la muerte (por cualquier causa). Los pacientes que estuvieron vivos en el momento del análisis fueron censurados en la fecha límite del estudio. Se realizó un análisis de supervivencia de tiempo continuo, para ello se construyeron curvas de

supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararon por medio de *Log rank test* asumiendo la independencia entre la censura y la supervivencia. Además, se usó el método de Regresión de Cox, para realizar un análisis de múltiples variables. La medida del efecto de cada variable se calculó a través del Hazard Ratio (HR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Para el manejo de empates, se utilizó el método de *permutación exacta*.

Se verificó el supuesto de *hazard* proporcional en el modelo global y por cada covariable, a través de métodos estadísticos y gráficos como: comando *stphptest*, *residuales de Schoenfeld*, *la técnica -log-log* y *supervivencia observada vs. esperada*. También se calculó la medida del efecto a través de Riesgo Relativo (RR) con sus intervalos de confianza al 95% (IC95%).

En el análisis de múltiples variables se consideraron confusores estadísticos con mayor probabilidad de ejercer impacto en la supervivencia ( $p < 0.25$ ) en el análisis bivariado. Se aplicó el método de construcción de modelos anidados mediante el test de Máxima verosimilitud. La bondad de ajuste del modelo se determinó mediante el análisis con residuales de Schoenfeld y Cox-Nell.

Los análisis se realizaron con el software estadístico Stata versión 12.1 (College Station, Texas 77845 USA) y R versión 3.3.3 RStudio 1.0.136. (The R foundation for Statistical Computing, <http://www.rproject.org>)

## **2.6. Consideraciones Éticas**

El presente estudio fue aprobado como análisis secundario por el Comité Institucional de Ética (CIE) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (SIDISI 61926).

### 3. RESULTADOS

#### 3.1. Características demográficas y clínico-patológicas:

En este estudio, se incluyeron 144 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ampular con enfermedad ganglionar negativa (HNGAI= 47; HNERM= 49 e INEN= 48), el 54% fueron mujeres. La mediana de la edad fue 65 años (RIQ 27 – 89 años), el 67% de pacientes fueron menores de 70 años. Respecto al tamaño del tumor resecado, la mediana en todos los pacientes fue 2.2 cm (RIQ 0.6 – 11 cm). Asimismo, la mediana del número de ganglios linfáticos examinados (NGLE) fue 17 GLE (RIQ 10.3-22 GLE) y al 72% de los casos de AA se les evaluó  $\geq 12$  ganglios para ser catalogados como N0, según lo establecido por la AJCC. La invasión perineural estuvo presente en el 38% de la población de estudio. Todos los pacientes tuvieron márgenes quirúrgicos negativos post-resección quirúrgica. Las demás covariables del estudio se presentan resumidas en la Tabla 1.

#### 3.2. Prevalencia de ILV en pacientes con N0 y sus características demográficas y clínico-patológicas

La ILV estuvo presente en el 37% de los pacientes. Su prevalencia aumentaba conforme se incrementaba el estadio T (14,3%, 31,1%, 46,7% y 72,7% para estadio T1, T2, T3 y T4, respectivamente;  $p=0.002$ ). Además, se encontró diferencia estadística significativa ( $p<0.001$ ) entre el porcentaje de pacientes con invasión perineural en el grupo de pacientes con ILV y el de aquellos sin ILV.



Por otro lado, el porcentaje de pacientes con tumores  $\geq 2$ cm en el grupo de pacientes con ILV no fue estadísticamente diferente en comparación con el grupo de aquellos sin ILV ( $p=0,89$ ) (ver Tabla 1). Lo mismo se pudo observar con respecto a otros factores clínico-patológicos tales como la edad, sexo, grado histológico, número de ganglios linfáticos examinados, tipo de cirugía, tipo de hospital; concluyendo que no estuvieron asociados con la presencia de ILV.

### **3.3. Análisis de Supervivencia Global (SG) en pacientes con N0 luego de la DPC:**

La mediana de supervivencia global (SG) fue 3,71 años. El porcentaje de supervivencia en la cohorte a 1, 3 años fue 96% y 67%. Al final del seguimiento 57 murieron (Tabla 2). La SG a cinco años para todos los pacientes N0 fue 60% (Figura 1).

Se llevó a cabo el análisis usando la regresión de Cox, previa comprobación del supuesto de *hazard* proporcional del modelo global ( $p=0,53$ ) y de cada covariable en detalle ( $p=0,11$ ; 0,79; 0,12; 0,77; 0,86; 0,64) para ILV, estadio T, invasión perineural, edad y hospital, número de GLE, respectivamente. Los resultados del modelo ajustado indican que la presencia de ILV está asociada significativamente a mayor riesgo instantáneo de muerte en el grupo de pacientes N0 en comparación con aquellos sin ILV (HR 2,54; IC 95% 1,37-4,71;  $p=0,003$ ). Asimismo, las variables confusoras hospital y profundidad tumoral (estadio T4) también resultaron significativas en el análisis.

Finalmente, el presente estudio encontró que los pacientes con invasión linfovascular tuvieron mayor riesgo de mortalidad que aquellos sin ILV (57,4 % vs 28,8%;  $p < 0.001$ ; RR 1,99; IC 95% 3,74-5,62)

#### **Análisis de sensibilidad: Interacción**

Para el caso de la variable confusora profundidad tumoral T4, que resultó significativa en el modelo multivariable, se realizó un análisis considerando una interacción con la variable ILV (HR 0,20; IC 95% 0,02 – 2,09;  $p = 0.18$ ), no siendo significativa.

#### 4. DISCUSIÓN

El presente estudio encontró que la presencia de ILV en el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma ampular N0 está asociado independientemente a mayor riesgo instantáneo de mortalidad a cinco años (HR 2,54; IC 95% 1,37-4,71;  $p=0,003$ ). A pesar que la incidencia de esta neoplasia es menor al 0,5% de todos los cánceres gastrointestinales y que representa tan solo el 7% de los periampulares (29), creemos que el resultado obtenido resulta de vital importancia porque podría ser utilizado en la práctica clínica, como uno de los predictores de riesgo en estos pacientes (que a pesar que la DPC podría resultar potencialmente curativa en el 50% de ellos) (30), que también podrían identificarse tempranamente, ser beneficiados con quimioterapia adyuvante y por lo tanto, mejorar su supervivencia. No obstante, es necesaria mayor investigación confirmatoria para extrapolar los resultados obtenidos dado la limitada cantidad de pacientes y potenciales variables confusoras a las cuales no se tuvo acceso.

No se ha hallado otros estudios que hayan tenido como objetivo determinar el impacto del ILV en la supervivencia de pacientes con adenocarcinoma ampular N0 de forma específica como este estudio. Sin embargo, merece la pena mencionar que existen investigaciones con estas características en otros tipos de cáncer, así tenemos al estudio de Hyung y *col.* sobre el impacto pronóstico de la ILV en pacientes N0 en cáncer gástrico avanzado, el cual reporta que la SG fue relativamente mayor en aquellos sin ILV (82.4% vs 67.1%;  $P=0.002$ )(31). Este resultado es análogo al obtenido en el presente estudio, es decir, los pacientes N0 con ILV tuvieron peor supervivencia que aquellos sin ILV. La misma dirección

de los resultados se aprecia en los estudios desarrollados en pacientes N0 con carcinoma escamoso de esófago, vejiga y mama (32–35)

Se ha identificado que la prevalencia de ILV en pacientes con metástasis ganglionar negativa en diferentes tipos de cáncer como el de vejiga, pulmón y colorrectal oscila entre 18- 40% (19–21,36,37). En la presente investigación, encontramos que la prevalencia de ILV en pacientes con adenocarcinoma ampular N0 (37%) está dentro del rango descrito, pero se aleja un poco de lo observado en el cáncer colorrectal (25%).

La razón por la cual se espera que la prevalencia de ILV en el adenocarcinoma ampular N0 no varíe mucho en relación al cáncer colorrectal es debido a que investigaciones recientes con marcadores moleculares (HNF 4 $\alpha$ , CDX2, MUC1) han determinado que el adenocarcinoma ampular tiene un origen epitelial mayoritariamente de tipo intestinal (38,39). Esto es confirmado por Chang y col, quienes tras dividir tres cohortes independientes de pacientes con adenocarcinoma ampular identificaron que aproximadamente el 75% son de tipo intestinal (40). Cabe señalar que los AA de estirpe intestinal tienen mejor SG que los de origen pancreático (41). Lamentablemente, en la presente investigación, no se obtuvo información de la variable estirpe en las historias clínicas, lo cual representa una limitación importante.

En lo que respecta a la relación entre la prevalencia de ILV en pacientes N0 con adenocarcinoma de ampolla de váter y el estadio T, no se ha encontrado evidencia científica previa que analice dicha asociación. En este estudio, se aprecia una tendencia a la proporcionalidad, es decir, que la prevalencia de ILV en pacientes N0 aumentaba conforme se incrementaba el estadio T del tumor. Asimismo, en el

análisis multivariado se encontró que el estadio T4 en comparación con T1 resultó significativo con mayor riesgo instantáneo de mortalidad (HR 3,92; IC 95% 1,31-11,74;  $p=0,015$ ). Al respecto, se evaluó la interacción del estadio T4 con ILV, encontrándose la no presencia de interacción ( $p=0,18$ ) considerándose como significativo un punto de corte del valor  $p < 0.15$ , esto en base al estudio de Marshal que señala que elevando el alfa a 20%, se incrementa el poder pero no en todos los escenarios, lo cual podría generar muchos falsos positivos (42). Sin embargo, se debe tener en cuenta que el número de participantes es limitado y que posiblemente al ser incrementado, el valor  $p$  podría alterarse y significar una interacción.

Clínicamente, creemos que evaluar además la relación entre ILV y estadio T podría ser de interés porque podría identificar y clasificar aún mejor a los pacientes en riesgo dentro del subgrupo N0 con ILV, tal como lo muestra un estudio en cáncer de vejiga en el cual los investigadores describieron que la prevalencia de ILV aumentaba conforme se incrementaba el estadio T del tumor (9.0%, 23%, 60% y 78%, para T1, T2, T3 y T4, respectivamente;  $P<0.001$ ), estando en mayor riesgo aquellos que tenían estadio T4, por lo que el grupo III (T4 N0 M0) podría verse mayormente beneficiado con la quimioterapia adyuvante (36).

El compromiso ganglionar es el factor pronóstico de vital impacto en la supervivencia de los pacientes con AA, tal es que los pacientes N0 tienen mejor SG que los N1 (78% vs 30%  $p=0,02$ ) (43). El “número de ganglios evaluados” (NGLE) es la variable base que permite su categorización como N0 o N1 (44). A partir del 2010, la AJCC recomienda que el NGLE debe ser mínimamente 12 y de encontrarse al menos un ganglio comprometido el paciente debe ser catalogado

como N1(28). En este estudio, hay que tener en cuenta que los datos recolectados datan de antes del 2012, siendo que el 30% de pacientes fueron categorizados como N0 con NGLE <12, lo cual podría representar un potencial riesgo de sesgo de selección. Para poder evaluar si esto puede tener alguna implicancia, se decidió incluir una categoría con la cual se puede ajustar el modelo multivariable al número de ganglios evaluados y de esta forma, liberar el estimado estadístico de asociación del ILV con supervivencia del potencial efecto del NGLE.

Además, merece mencionar que se ha encontrado estudios que han establecido el compromiso ganglionar en base a medianas de ganglios linfáticos examinados (GLE) entre 10 a 20 (45,46). En este estudio, la mediana de GLE fue 17 (RIQ 10,3-22 GLE).

Con respecto al tratamiento más adecuado post-resección quirúrgica del adenocarcinoma ampular (AA), no se han hallado ensayos clínicos que tengan como objetivo central determinarlo debido a su escasa incidencia. La poca evidencia científica disponible proviene de estudios clínicos realizados en pacientes con cáncer pancreato-biliar, en donde se incluye un subgrupo muy pequeño de pacientes con AA en quienes la quimioterapia adyuvante demostró su utilidad en pacientes con factores pronósticos adversos como compromiso ganglionar (N1), pobre diferenciación tumoral y alto grado tumoral (46)(48). Sin embargo, hasta el momento no se encontró evidencia científica que sustente su utilidad en pacientes N0 con ILV. Además, el hecho de que existan similitudes entre el AA y el cáncer de páncreas, principalmente aquellos ampulomas de origen pancreático, hace que algunos investigadores y/o clínicos opten por extrapolar los resultados del tratamiento de cáncer de páncreas al AA(49). Por tales motivos,

urge la necesidad de realizar estudios en relación a la influencia de la quimioterapia adyuvante en pacientes N0 con ILV, así como considerar, la perspectiva clínica del especialista.

Las limitaciones de este estudio incluyen básicamente a la naturaleza retrospectiva del diseño, la falta de información de las historias clínicas de cada paciente incluido en el estudio, entre otras. El hecho de haber considerado un diseño y análisis retrospectivo, a pesar que la recolección de datos se hizo de manera prospectiva, tiene el potencial de ser influenciado por el sesgo de información e incluso selección, éste último relacionado al NGLE para la clasificación de pacientes N0. Además, de una posible interacción de ILV con la variable estadio tumoral T4.

En referencia a la limitada información, el estudio no incluye datos sobre el origen del ampuloma, es decir, si es de estirpe intestinal o pancreática, siendo ésta última la que está asociada a mayor riesgo de baja SG, por lo que se debería incluir este dato en el análisis. Tampoco se tuvo información sobre el tratamiento adyuvante recibido (quimioterapia o quimioradioterapia) y la variable “recurrencia de enfermedad” no estuvo disponible en la mayoría de pacientes, por lo tanto, no fue factible realizar el análisis de supervivencia libre de recurrencia. Finalmente, no se tuvo data completa sobre otras variables que podrían modificar la supervivencia tales como: transfusión sanguínea intraoperatoria y complicaciones operatorias.

Otra desventaja es que los datos de mortalidad por causa específica no estaban disponibles en las historias clínicas, así que, nuestra fuente de información para la

SG en la mayoría de casos (70%) fue la RENIEC, siendo posible que algunos casos no hayan sido reportados como fallecidos y por lo tanto, figuren como vivos o que sencillamente, los pacientes hayan fallecido por otra causa y no por la misma enfermedad.

Sin embargo, frente a estas limitaciones es menester mencionar fortalezas metodológicas que ayudan a tener confianza sobre la validez interna del estudio. Así tenemos que, según los criterios de causalidad de B. Hill se ha logrado establecer la **fuerza de asociación, temporalidad, consistencia y plausibilidad biológica** entre las variables ILV y supervivencia global.

Adicionalmente, otra fortaleza a ser considerada es que, a nuestro entender, se trataría del primer estudio multicéntrico realizado en la región Latinoamericana que tuvo por objetivo determinar la asociación entre ILV en pacientes con AA NO y la SG. A nivel mundial, tampoco se ha hallado estudios que tengan como finalidad específica evaluar la asociación de ILV en este grupo poblacional.

Otro aspecto positivo a considerar es que dos patólogos especialistas en patología periampular revisaron las láminas histológicas de los 144 pacientes incluidos en el estudio con el propósito de confirmar el diagnóstico de presencia de ILV descrito en la fuente de recolección de datos, pero el hecho de no haber realizado un análisis de concordancia o índice kappa entre patólogos, podría resultar una limitación.

Además, la naturaleza multicéntrica del estudio, nos ha permitido obtener información de casi todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ampular y que fueron sometidos a duodenopancreatectomía durante 2002-2011



registrados en las bases de datos electrónicas (n=144) de los hospitales de referencia a nivel nacional: Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN), el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) y el Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen (HNGAI) .

## 5. CONCLUSIÓN

La ILV es un factor moderadamente asociado a mortalidad en los pacientes con metástasis ganglionar negativa (N0) en adenocarcinoma de ampolla de vater (AA) con asociación estadísticamente robusta. Así, pese a las limitaciones, este resultado provee evidencia que sustenta un carácter potencial de ser un factor pronóstico que identificaría tempranamente a los pacientes con AA N0 con corta supervivencia que podrían beneficiarse de quimioterapia adyuvante.

Se recomienda replicar el presente estudio en buscar de mayor validez externa, considerando las limitaciones propias del presente estudio. Además, de realizar ensayos clínicos aleatorizados para definir la utilidad de la quimioterapia en este subgrupo de pacientes.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benhamiche AM, Jouve JL, Manfredi S, Prost P, Isambert N, Faivre J. Cancer of the ampulla of Vater: results of a 20-year population-based study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* enero de 2000;12(1):75-9.
2. 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.* 1 de diciembre de 2009;100(7):598-605.
3. Brennan MF. Surgical management of peripancreatic cancer. In: *Atlas of Surgical Oncology*, Bland KL, Karakoukis CP, Copeland,. WB Saunders Company, Philadelphia. 1995;473-85.
4. Palazzo L. Staging of ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Endoscopy.* agosto de 1998;30 Suppl 1:A128-131.
5. Crile G. The advantages of bypass operations over radical pancreatoduodenectomy in the treatment of pancreatic carcinoma. *Surg Gynecol Obstet.* junio de 1970;130(6):1049-53.
6. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: a statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg.* diciembre de 1975;182(6):715-21.
7. Gooiker GA, van Gijn W, Wouters MWJM, Post PN, van de Velde CJH, Tollenaar R a. EM, et al. Systematic review and meta-analysis of the volume-outcome relationship in pancreatic surgery. *Br J Surg.* abril de 2011;98(4):485-94.
8. Lazaryan A, Kalmadi S, Almhanna K, Pelley R, Kim R. Predictors of clinical outcomes of resected ampullary adenocarcinoma: a single-institution experience. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* septiembre de 2011;37(9):791-7.
9. Poultides GA, Huang LC, Cameron JL, Tuli R, Lan L, Hruban RH, et al. Duodenal adenocarcinoma: clinicopathologic analysis and implications for treatment. *Ann Surg Oncol.* junio de 2012;19(6):1928-35.
10. van Roest MHG, Gouw ASH, Peeters PMJG, Porte RJ, Slooff MJH, Fidler V, et al. Results of pancreaticoduodenectomy in patients with periampullary adenocarcinoma: perineural growth more important prognostic factor than tumor localization. *Ann Surg.* julio de 2008;248(1):97-103.
11. Hatzaras I, George N, Muscarella P, Melvin WS, Ellison EC, Bloomston M. Predictors of survival in periampullary cancers following pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol.* abril de 2010;17(4):991-7.
12. Winter JM, Cameron JL, Olin K, Herman JM, de Jong MC, Hruban RH, et al. Clinicopathologic analysis of ampullary neoplasms in 450 patients: implications for surgical strategy and long-term prognosis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract.* febrero de 2010;14(2):379-87.

13. Brown KM, Tompkins AJ, Yong S, Aranha GV, Shoup M. Pancreaticoduodenectomy is curative in the majority of patients with node-negative ampullary cancer. *Arch Surg Chic Ill* 1960. junio de 2005;140(6):529-32; discussion 532-533.
14. Chan C, Herrera MF, de la Garza L, Quintanilla-Martinez L, Vargas-Vorackova F, Richaud-Patín Y, et al. Clinical behavior and prognostic factors of periampullary adenocarcinoma. *Ann Surg*. noviembre de 1995;222(5):632-7.
15. Doepker MP, Thompson ZJ, Centeno BA, Kim RD, Wong J, Hodul PJ. Clinicopathologic and survival analysis of resected ampullary adenocarcinoma. *J Surg Oncol*. agosto de 2016;114(2):170-5.
16. Qiao Q-L, Zhao Y-G, Ye M-L, Yang Y-M, Zhao J-X, Huang Y-T, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: factors influencing long-term survival of 127 patients with resection. *World J Surg*. enero de 2007;31(1):137-43; discussion 144-146.
17. Klein F, Jacob D, Bahra M, Pelzer U, Puhl G, Krannich A, et al. Prognostic factors for long-term survival in patients with ampullary carcinoma: the results of a 15-year observation period after pancreaticoduodenectomy. *HPB Surg World J Hepatic Pancreat Biliary Surg*. 2014;2014:970234.
18. Williams JA, Cubilla A, Maclean BJ, Fortner JG. Twenty-two year experience with periampullary carcinoma at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Am J Surg*. noviembre de 1979;138(5):662-5.
19. Ichikawa D, Kubota T, Kikuchi S, Fujiwara H, Konishi H, Tsujiura M, et al. Prognostic impact of lymphatic invasion in patients with node-negative gastric cancer. *J Surg Oncol*. 1 de agosto de 2009;100(2):111-4.
20. Dicken BJ, Saunders LD, Jhangri GS, de Gara C, Cass C, Andrews S, et al. Gastric cancer: establishing predictors of biologic behavior with use of population-based data. *Ann Surg Oncol*. junio de 2004;11(6):629-35.
21. Desolneux G, Burtin P, Lermite E, Bergamaschi R, Hamy A, Arnaud JP. Prognostic factors in node-negative colorectal cancer: a retrospective study from a prospective database. *Int J Colorectal Dis*. julio de 2010;25(7):829-34.
22. Narang AK, Miller RC, Hsu CC, Bhatia S, Pawlik TM, Laheru D, et al. Evaluation of adjuvant chemoradiation therapy for ampullary adenocarcinoma: the Johns Hopkins Hospital-Mayo Clinic collaborative study. *Radiat Oncol Lond Engl*. 28 de septiembre de 2011;6:126.
23. Venkat R, Puhan MA, Schulick RD, Cameron JL, Eckhauser FE, Choti MA, et al. Predicting the risk of perioperative mortality in patients undergoing pancreaticoduodenectomy: a novel scoring system. *Arch Surg Chic Ill* 1960. noviembre de 2011;146(11):1277-84.
24. Krishnan S, Rana V, Evans DB, Varadhachary G, Das P, Bhatia S, et al. Role of adjuvant chemoradiation therapy in adenocarcinomas of the ampulla of vater. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1 de marzo de 2008;70(3):735-43.

25. Palta M, Patel P, Broadwater G, Willett C, Pepek J, Tyler D, et al. Carcinoma of the ampulla of Vater: patterns of failure following resection and benefit of chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. mayo de 2012;19(5):1535-40.
26. Ahmad SA, Edwards MJ, Sutton JM, Grewal SS, Hanseman DJ, Maithel SK, et al. Factors influencing readmission after pancreaticoduodenectomy: a multi-institutional study of 1302 patients. *Ann Surg*. septiembre de 2012;256(3):529-37.
27. Clark W, Silva M, Donn N, Luberic K, Humphries LA, Paul H, et al. Targeting early deaths following pancreaticoduodenectomy to improve survival. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. octubre de 2012;16(10):1869-74.
28. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. *American Joint Committee on Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
29. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. abril de 2008;58(2):71-96.
30. Riall TS, Cameron JL, Lillemoe KD, Winter JM, Campbell KA, Hruban RH, et al. Resected periampullary adenocarcinoma: 5-year survivors and their 6- to 10-year follow-up. *Surgery*. noviembre de 2006;140(5):764-72.
31. Hyung WJ, Lee JH, Choi SH, Min JS, Noh SH. Prognostic impact of lymphatic and/or blood vessel invasion in patients with node-negative advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. julio de 2002;9(6):562-7.
32. Lee J-H, Kim MG, Jung M-S, Kwon SJ. Prognostic significance of lymphovascular invasion in node-negative gastric cancer. *World J Surg*. marzo de 2015;39(3):732-9.
33. Sun D, Xu H, Huang J. [Prognostic factors of lymph node-negative metastasis gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi Chin J Gastrointest Surg*. 25 de febrero de 2017;20(2):190-4.
34. Rezaianzadeh A, Talei A, Rajaeefard A, Hasanzadeh J, Tabatabai H, Tahmasebi S, et al. Vascular invasion as an independent prognostic factor in lymph node negative invasive breast cancer. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2012;13(11):5767-72.
35. Huang Q, Luo K, Chen C, Wang G, Jin J, Kong M, et al. Identification and Validation of Lymphovascular Invasion as a Prognostic and Staging Factor in Node-Negative Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. abril de 2016;11(4):583-92.
36. Lotan Y, Gupta A, Shariat SF, Palapattu GS, Vazina A, Karakiewicz PI, et al. Lymphovascular invasion is independently associated with overall survival, cause-specific survival, and local and distant recurrence in patients with negative lymph nodes at radical cystectomy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 de septiembre de 2005;23(27):6533-9.

37. Naito Y, Goto K, Nagai K, Ishii G, Nishimura M, Yoshida J, et al. Vascular invasion is a strong prognostic factor after complete resection of node-negative non-small cell lung cancer. *Chest*. diciembre de 2010;138(6):1411-7.
38. Eehalt F, Rümmele P, Kersting S, Lang-Schwarz C, Rückert F, Hartmann A, et al. Hepatocyte nuclear factor (HNF) 4 $\alpha$  expression distinguishes ampullary cancer subtypes and prognosis after resection. *Ann Surg*. agosto de 2011;254(2):302-10.
39. 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*. marzo de 2005;29(3):359-67.
40. Chang DK, Jamieson NB, Johns AL, Scarlett CJ, Pajic M, Chou A, et al. Histomolecular phenotypes and outcome in adenocarcinoma of the ampulla of vater. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 de abril de 2013;31(10):1348-56.
41. Westgaard A, Tafjord S, Farstad IN, Cvancarova M, Eide TJ, Mathisen O, et al. Pancreatobiliary versus intestinal histologic type of differentiation is an independent prognostic factor in resected periampullary adenocarcinoma. *BMC Cancer*. 11 de junio de 2008;8:170.
42. Marshall SW. Power for tests of interaction: effect of raising the Type I error rate. *Epidemiol Perspect Innov EPI*. 19 de junio de 2007;4:4.
43. Hsu H-P, Shan Y-S, Hsieh Y-H, Yang T-M, Lin P-W. Predictors of recurrence after pancreaticoduodenectomy in ampullary cancer: comparison between non-, early and late recurrence. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi*. junio de 2007;106(6):432-43.
44. Sierzega M, Nowak K, Kulig J, Matyja A, Nowak W, Popiela T. Lymph node involvement in ampullary cancer: the importance of the number, ratio, and location of metastatic nodes. *J Surg Oncol*. 1 de julio de 2009;100(1):19-24.
45. Kang HJ, Eo S-H, Kim SC, Park K-M, Lee Y-J, Lee SK, et al. Increased number of metastatic lymph nodes in adenocarcinoma of the ampulla of Vater as a prognostic factor: a proposal of new nodal classification. *Surgery*. enero de 2014;155(1):74-84.
46. Pomianowska E, Westgaard A, Mathisen Ø, Clausen OPF, Gladhaug IP. Prognostic relevance of number and ratio of metastatic lymph nodes in resected pancreatic, ampullary, and distal bile duct carcinomas. *Ann Surg Oncol*. enero de 2013;20(1):233-41.
47. Neoptolemos JP, Moore MJ, Cox TF, Valle JW, Palmer DH, McDonald AC, et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. *JAMA*. 11 de julio de 2012;308(2):147-56.

48. Oettle H, Post S, Neuhaus P, Gellert K, Langrehr J, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 17 de enero de 2007;297(3):267-77.
49. Ahn DH, Bekaii-Saab T. Ampullary cancer: an overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2014;112-5.

# ANEXOS



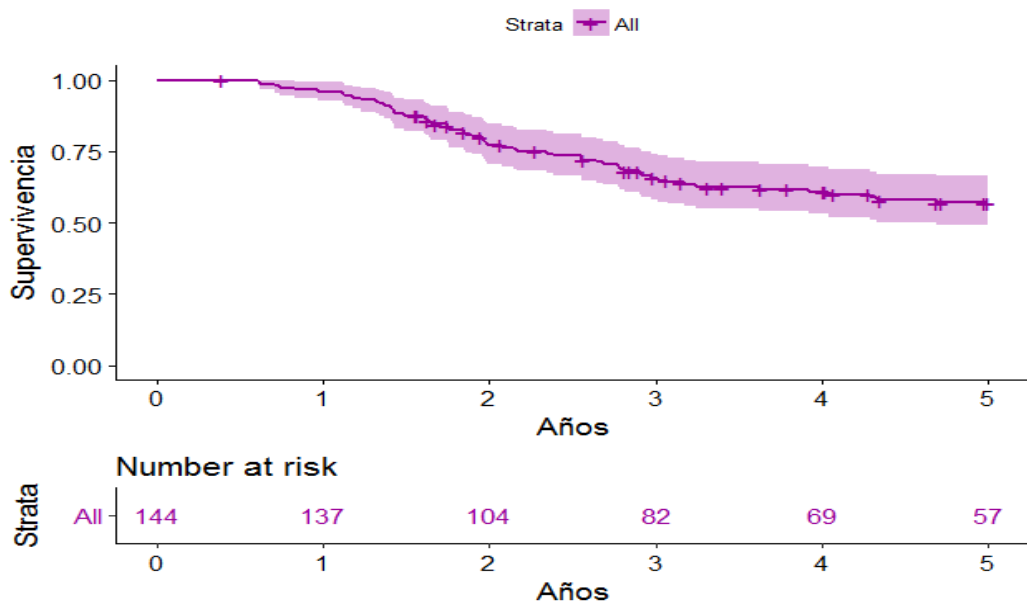
**Tabla 1. Características de pacientes N0 con adenocarcinoma ampular, según invasión linfovascular (N=144)**

Característica del paciente	N° (N=144)	Invasión Linfovascular				P
		Negativo		Positivo		
		No.	%	No.	%	
<b>Sexo</b>						
Hombre	66	41	62,1	25	37,9	0.93
Mujer	78	49	62,8	28	37,2	
<b>Edad (años)</b>						
< 70	97	59	60,9	38	39,1	0.55
≥70	47	31	66,0	16	34,0	
<b>Tipo de Cirugía</b>						
DPC clásica	98	60	61,2	38	38,8	0.64
DPC con preservación de píloro	46	30	65,2	16	34,8	
<b>Tamaño de Tumor (cm)</b>						
<2	47	29	61,7	18	38,3	0.89
≥2	97	61	62,9	36	37,1	
<b>Grado histológico de diferenciación</b>						
G1	71	48	67,6	23	32,4	0.35
G2 + G3 + G4	73	42	58,0	31	42,0	
<b>Profundidad de infiltración del tumor (pT)</b>						
T1	28	24	85,7	4	14,3	0.002
T2	45	31	68,9	14	31,1	
T3	60	32	53,3	28	46,7	
T4	11	3	27,3	8	72,7	
<b>Invasión Perineural</b>						
Ausente	109	80	73,4	29	26,6	<0.001
Presente	35	10	28,6	25	71,4	
<b>Número de GLE</b>						
<12	41	24	58,5	17	41,5	0.54
≥12	103	64	64,1	37	35,9	
<b>Hospital</b>						
HNGAI	47	30	63,8	17	36,2	0.61
HNERM	49	28	57,1	21	42,9	
INEN	48	32	66,7	16	33,3	

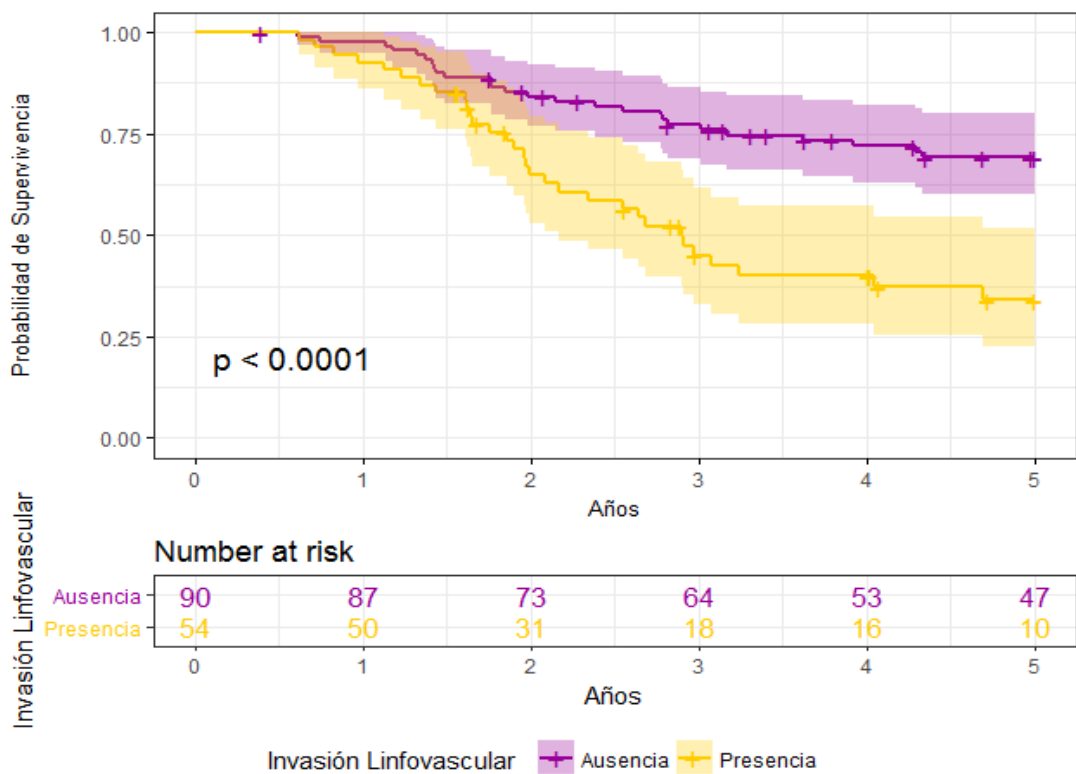
**Tabla 2: Análisis bivariado y multivariable para la supervivencia global a cinco años después de duodenopancreatectomía en pacientes N0 con adenocarcinoma ampular (N=144)**

Característica del paciente	Nº	Mortalidad a 5 años n (%)	Análisis Bivariado		Análisis Multivariable	
			Hazard ratio (IC 95%)	P	Hazard ratio (IC 95%)	P
<b>Sexo</b>						
Hombre	66	25 (37,8)	0.99 (0.59-1.67)	0.965	-	-
Mujer	78	32 (39,1)				
<b>Edad (años)</b>						
< 70	97	40 (41,2)			-	-
≥70	47	17 (36,2)	0.85 (0.48-1.51)	0.584	0.91 (0.49-1.68)	0.770
<b>Hospital</b>						
HNGAI	47	23 (48,9)				
HNERM	49	19 (38,8)	0.68 (0.37-1.25)	0.217	0.63 (0.32-1.26)	0.193
INEN	48	15 (31,3)	0.50 (0.26-0.95)	<b>0.037</b>	0.46 (0.23-0.91)	0.026
<b>Tipo de Cirugía</b>						
DPC clásica	98	40 (40,8)	1.23 (0.70-2.18)	0.466	-	-
DPC con preservación de píloro	46	17 (36,9)				
<b>Tamaño de Tumor</b>						
<2	47	19 (40,4)	1.02 (0.59-1.78)	0.932	-	-
≥2	97	38 (39,2)				
<b>Grado histológico de diferenciación</b>						
G1	71	26 (36,6)				
G2+G3+G4	73	31 (42,5)	1.18 (0.70-1.99)	0.527	-	-
<b>Profundidad de infiltración del tumor (pT)</b>						
T2 (versus T1)	45	15 (33,3)	1.28 (0.52-3.16)	0.586	1.56 (0.61- 3.97)	0.350
T3 (versus T1)	60	27 (45,0)	1.58 (0.67-3.72)	0.293	1.73 (0.71- 4.23)	0.227
T4 (versus T1)	11	8 (72,7)	3.39 (1.16-9.99)	<b>0.026</b>	3.92 (1.31-11-74)	0.015
<b>Invasión Linfovascular</b>						
Ausente	90	26 (28,8)				
Presente	54	31 (57,4)	2.77 (1.63-4.68)	<b>&lt;0.001</b>	<b>2.54 (1.37- 4.71)</b>	<b>0.003</b>
<b>Invasión Perineural</b>						
Ausente	109	40 (36,7)				
Presente	35	17 (48,6)	1.70 (0.96-3.01)	0.068	1.08 (0.56-2.08)	0.824
<b>Número de GLE</b>						
<12	41	21 (51,0)			-	
≥12	103	36 (35,0)	0.55 (0.32-0.93)	<b>0.027</b>	0.54 (0.31-0.96)	0.034

**Figura 1. Curva de supervivencia de pacientes AA N0 post DPC**



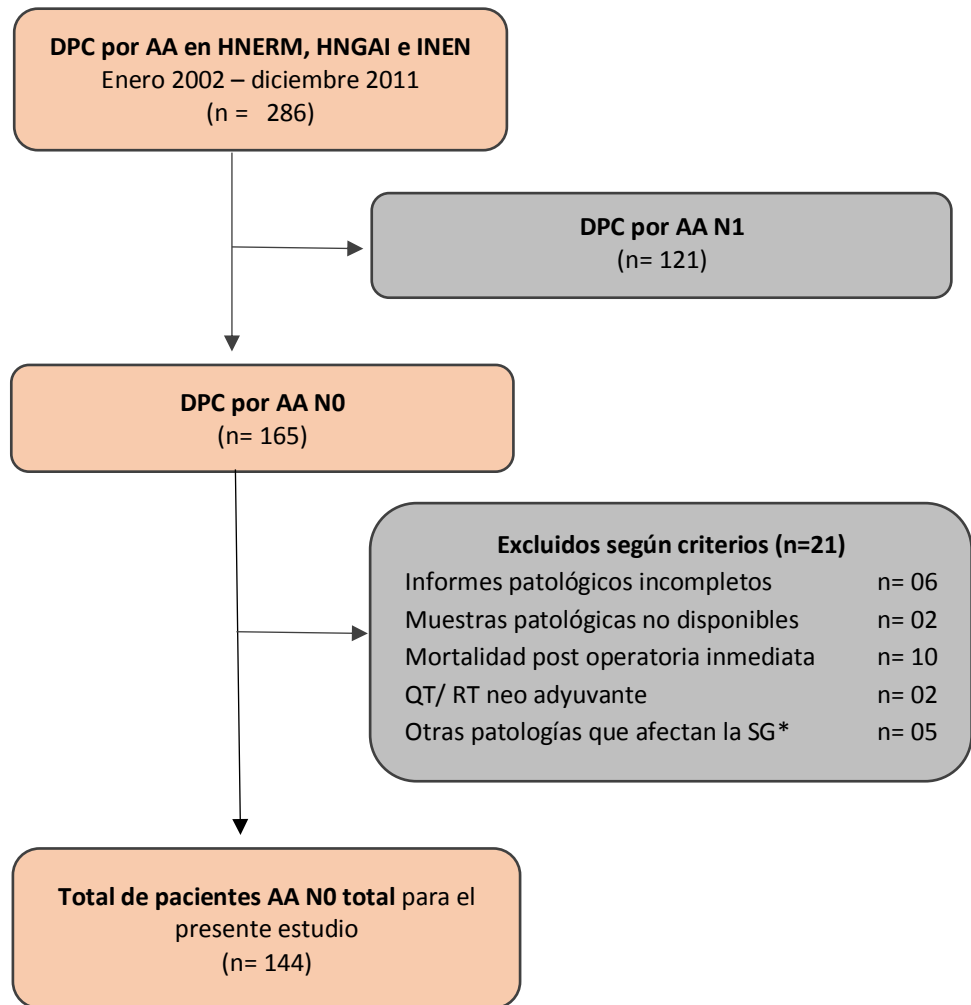
**Figura 2. Curva de supervivencia de pacientes AA N0 post DPC, según ILV**



**Tabla N° 03 Estadaje para el adenocarcinoma de ampolla de Vater  
(AA) según American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ma edición  
- 2010**

<b>Tumor Primario (T)</b>			
Tx	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	No hay evidencia de tumor primario		
Ts	Carcinoma <i>in situ</i>		
T1	Tumor limitado a la ampolla de Vater o el esfínter de Oddi		
T2	Tumor invade la pared duodenal		
T3	Tumor invade el páncreas		
T4	Tumor invade los tejidos blandos peri pancreáticos		
<b>Ganglios Linfáticos Regionales (N)</b>			
NX	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	No metástasis en ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales		
<b>Metástasis a distancia (M)</b>			
MX	No se puede evaluar metástasis a distancia		
M0	No metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
<b>Estadificación por grupos</b>			
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
III	T4	Cualquier N	M0
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

**Figura 4. Flujograma de la población elegible para el análisis**



**Tabla 4. Características de pacientes N0 con adenocarcinoma ampular, según hospital donde fueron intervenidos quirúrgicamente (N=144)**

Característica del paciente	N° (N=144)	HOSPITAL						P
		HNGAI (N=47)		HNERM (N=49)		INEN = (N=48)		
		No.	%	No.	%	No.	%	
<b>Sexo</b>								
Hombre	66	26	55,3	22	45,0	18	37,5	0,22
Mujer	78	21	44,7	27	55,0	30	62,5	
<b>Edad (años)</b>								
< 70	97	31	78,7	24	49,0	36	75,0	<b>0,003</b>
≥70	47	10	21,3	25	51,0	12	25,0	
<b>Tipo de Cirugía</b>								
DPC clásica	98	45	95,7	49	100,0	44	91,7	0,35
DPC con preservación de píloro	46	2	4,3	-	-	4	8,3	
<b>Tamaño de Tumor (cm)</b>								
<2	47	11	23,4	21	42,9	15	31,3	
≥2	97	36	76,6	28	57,1	33	68,6	
<b>Grado histológico de diferenciación</b>								
G1	71	32	68,1	18	36,7	21	43,8	0,12
G2	61	10	21,3	25	51,0	26	54,2	
G3	11	5	10,6	5	10,2	1	2,0	
G4	1	-	-	1	2,1	-	-	
<b>Profundidad de infiltración del tumor (pT)</b>								
T1	28	12	25,5	8	16,3	8	16,7	<b>0,018</b>
T2	45	9	19,2	21	42,9	15	31,3	
T3	60	18	38,3	20	40,8	22	45,8	
T4	11	8	17,0	-	-	3	6,2	
<b>Invasión Perineural</b>								
Ausente	109	37	78,7	36	73,5	36	75,0	0,83
Presente	35	10	21,3	13	26,5	12	25,0	
<b>Número de ganglios linfáticos examinados</b>								
<12	41	19	40,4	16	32,7	6	12,5	<b>0,008</b>
≥12	103	28	59,6	33	63,3	42	87,5	
<b>Invasión Linfovascular</b>								
Ausente	90	30	63,8	28	57,1	32	66,7	0,61
Presente	54	17	36,2	21	42,9	16	33,3	

**Figura 5. Proporcionalidad de Hazard - Método estadístico**

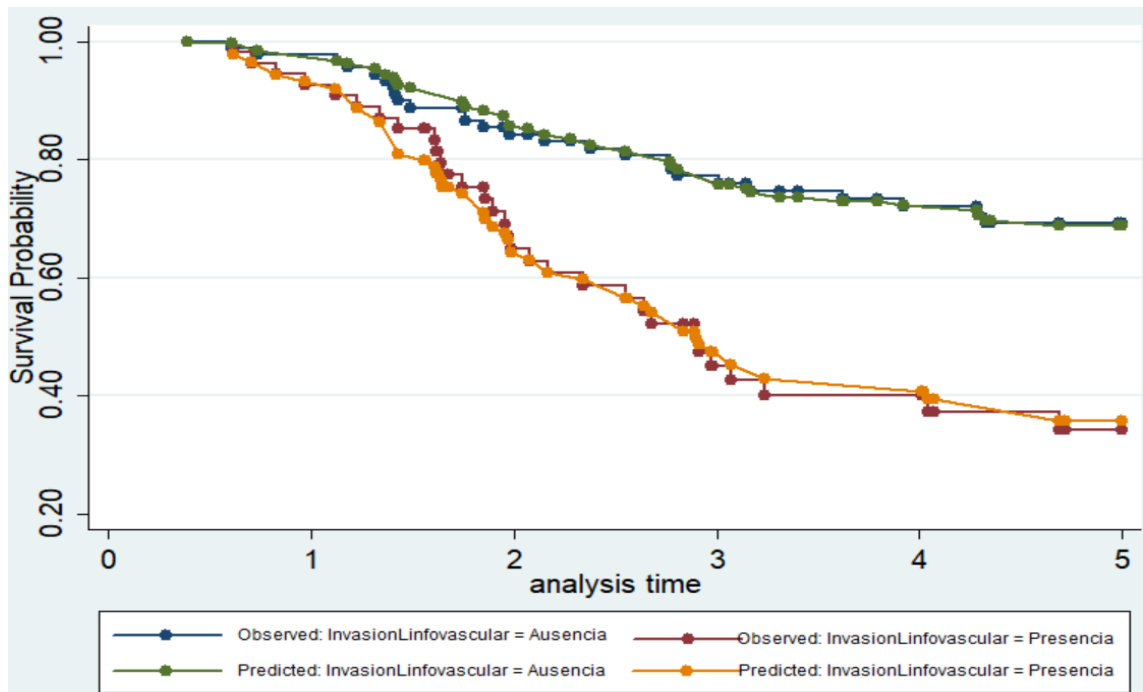
```
. estat phtest, d
```

Test of proportional-hazards assumption

Time: Time

	rho	chi2	df	Prob>chi2
InvasionLinf	0.18419	2.59	1	0.1074
edadpac	-0.03683	0.09	1	0.7655
1b.Hospital	.	.	1	.
2.Hospital	-0.17485	1.90	1	0.1681
3.Hospital	0.02422	0.03	1	0.8557
1b.EstadioT	.	.	1	.
2.EstadioT	0.12219	0.92	1	0.3382
3.EstadioT	0.09060	0.52	1	0.4688
4.EstadioT	-0.03403	0.07	1	0.7979
InvasionPeri	-0.18875	2.41	1	0.1202
0b.ganl2	.	.	1	.
1.ganl2	0.05874	0.22	1	0.6419
global test		7.46	9	0.5889

Figura 6. Proporcionalidad de Hazard - Método gráfico: Residuales de Schoenfeld



**Tabla 5. Análisis multivariable para la supervivencia global a cinco años después de duodenopancreatectomía en pacientes N0 con adenocarcinoma ampular, según hospital (N=144)**

Característica del paciente	HOSPITAL					
	HNGAI (N=47)		HNERM (N=49)		INEN (N=48)	
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P
Edad (años)						
>=70	0.73 (0.23-2.30)	0.592	0.69 (0.25-1.83)	0.451	2.74 (0.83-9.04)	0.100
Profundidad de infiltración del tumor (pT)						
T2	2.51 (0.55-11.54)	0.238	0.80 (0.20-3.18)	0.749	0.97 (0.09-10.3)	0.981
T3	3.14 (0.82-11.94)	0.094	0.78 (0.18-3.39)	0.738	1.89 (0.19-18.7)	0.589
T4	9.25 (1.98-43.09)	<b>0.005</b>	-	-	1.13 (0.07-18.7)	0.934
Invasión Perineural						
Presente	0.68 (0.22-2.12)	0.507	1.41 (0.41-4.81)	0.582	1.03 (0.28-3.86)	0.959
Número de ganglios linfáticos examinados						
≥12	0.53 (0.22-1.29)	0.507	0.54 (0.20-1.46)	0.223	0.97 (0.19-4.86)	0.969
Invasión Linfovascular						
Presente	2.58 (0.89-7.29)	0.07	2.56 (0.88-7.42)	0.08	3.63 (1.03-12.7)	<b>0.04</b>

**Tabla 6. Análisis multivariable para la supervivencia global a cinco años después de duodenopancreatectomía en pacientes N0 con adenocarcinoma ampular, según hospital (N=144) – Variable pT colisionada por nivel de riesgo (alto riesgo vs bajo riesgo)**

Característica del paciente	HOSPITAL					
	HNGAI (N=47)		HNERM (N=49)		INEN (N=48)	
	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P	Hazard ratio	P
Edad (años)						
>=70	0.65 (0.21-1.99)	0.450	0.68 (0.25-1.79)	0.431	2.53 (0.81-7.85)	0.109
Profundidad de infiltración del tumor (pT)						
Alto riesgo (T3 + T4)	2.56 (0.98- 6.69)	0.055	0.93 (0.35-2.48)	0.890	1.69 (0.45-6.43)	0.439
Invasión Perineural						
Presente	0.79 (0.25-2.54)	0.694	1.36 (0.41-4.46)	0.615	1.20 (0.36-4.10)	0.760
Número de ganglios linfáticos examinados						
≥12	0.54 (0.22-1.32)	0.177	0.53 (0.20-1.44)	0.216	0.92 (0.18-4.59)	0.920
Invasión Linfovascular						
Presente	2.91 (1.06-8.00)	0.03	2.55 (0.88-7.38)	0.08	3.15 (1.01-9.90)	<b>0.04</b>