

11215

AL SEÑOR
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado

Departamento de Gastroenterología
Instituto Nacional de la Nutrición

"Salvador Zubiran"

INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN
COORDINACION DE LICENCIATURA
MEXICO, D.F.

UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL CA 19-9 Y ANDROGENOS SERICOS EN MUJERES CON CANCER DE PANCREAS

TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
PRESENTA

DR. LUIS A. MORALES GARZA

OCT 17 1994
AREA DE SERVICIOS
ESTOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

Profesor del Curso: Dr. José de Jesús Villalobos Pérez

Revisor de la Tesis: Dr. Guillermo Robles Díaz

México, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCION	1
Cáncer de Páncreas	1
Epidemiología	1
Etiología y Factores de Riesgo	2
Clasificación	6
Patología	7
Estadificación	8
Manifestaciones Clínicas	9
DIAGNOSTICO	9
Laboratorio	9
Estudios de Imagen	10

Laparoscopia	13
Biopsia por Aspiración con Aguja Fina	13
TRATAMIENTO	14
PRONOSTICO	18
MARCADORES TUMORALES EN CANCER	
DE PANCREAS	20
Escrutinio	20
Diagnóstico	20
Pronóstico y Seguimiento	24
EL PANCREAS Y HORMONAS ESTEROIDES	25
OBJETIVO	29
MATERIAL Y METODOS	30

Pacientes	30
Métodos	31
RESULTADOS	33
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFIA	42
ANEXO 1	53
ELSA-CA 19-9	53

INTRODUCCION

CANCER DE PANCREAS

El cáncer de páncreas es una de las neoplasias gastrointestinales más frecuentes. Su diagnóstico habitualmente se realiza en estadios tardíos de la enfermedad debido en gran parte a que las manifestaciones clínicas más frecuentes, como la ictericia y el dolor, aparecen cuando la enfermedad está avanzada. Esto, aunado a las características propias de la neoplasia en lo que concierne a baja sensibilidad a la radiación y a la quimioterapia, ha hecho que no se modifique en forma sustancial la sobrevida global de los pacientes, aunque sí la de aquellos diagnosticados cuando la neoplasia es aún intrapancreática y, por lo tanto, reseccable (1).

EPIDEMIOLOGIA

De las neoplasias gastrointestinales, el cáncer de páncreas es una de las más frecuentes en el mundo. En Estados Unidos, su frecuencia es de aproximadamente 10 por 100 000 habitantes, constituyéndose como la segunda neoplasia digestiva más frecuente, y es causa de más de 20 000 muertes anuales (1). En la ciudad de México, en un estudio realizado en cinco hospitales, el cáncer de páncreas ocupó el cuarto lugar en frecuencia de neoplasias gastrointestinales, precedido por neoplasias gástricas, colorectales y de vesícula y vías biliares (2). La prevalencia de la enfermedad en México es de 8 por 100 000 habitantes con acceso a los servicios de la Secretaría de Salud, calculada en base a los diagnósticos de egreso de sus hospitales (3).

Durante varias décadas, la prevalencia de la enfermedad a nivel internacional se incrementó, habiéndose estabilizado a partir de los años setenta. La causa de estos cambios en la incidencia no es clara. En el Instituto Nacional de la Nutrición la frecuencia se ha incrementado de 3.12 (1981-1983) a 7.49 (1984-1986) por 1000 egresos hospitalarios (4).

La prevalencia es mayor en hombres (1.5-2:1), lo que se ha supuesto puede estar relacionado a la exposición a carcinógenos o a la influencia de factores hormonales. La edad promedio de presentación es de 69 años, con incidencia de 2 por 100 000 habitantes en el grupo de edad de 40-44 años y alcanzando 100 por 100 000 habitantes en los sujetos de 80-84 años (5).

Se ha encontrado mayor prevalencia de la enfermedad en los negros de los Estados Unidos de Norteamérica (15.2 por 100 000), los nativos de Hawai y grupos nativos de Nueva Zelanda (5).

ETIOLOGIA Y FACTORES DE RIESGO

Los mecanismos etiopatogénicos que conducen al cáncer de páncreas son desconocidos. Múltiples factores se han relacionado con mayor riesgo para desarrollar la enfermedad, aunque no se han identificado grupos en que se puedan aplicar medidas de escrutinio .

Tabaquismo. Es el factor de riesgo relacionado a cáncer de páncreas en el que se ha demostrado una asociación más firme. Son muchos los tóxicos y cancerígenos presentes en el cigarro, de entre ellos han recibido gran atención en fechas recientes algunas nitrosaminas específicas como la 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona (NNK), que es un derivado de la nicotina que es producido al quemarse el tabaco (6). En modelos experimentales con ratas, la administración de este producto a dosis bajas induce la aparición de cáncer de páncreas (7).

Los estudios epidemiológicos en humanos han mostrado que, además del incremento en el riesgo relativo de muerte por cáncer de pulmón, vías urinarias y cabeza y cuello, los fumadores también tienen un riesgo relativo incrementado de muerte por cáncer de páncreas (6).

La Sociedad Americana de Cáncer en un estudio que incluía a más de dos millones de sujetos, demostró que el riesgo relativo de muerte por cáncer de páncreas en fumadores mayores de 35 años es de 2.14 a 2.34 para hombres y de 1.39 a 1.54 (6). Por otro lado, Parviz y cols. en un estudio reciente de casos y controles de base poblacional, demostraron una fuerte asociación entre tabaquismo y cáncer de páncreas, con un riesgo relativo para los fumadores hasta de 5.15 si continuaban fumando, y de 3.99 para los exfumadores (8).

Café. En 1981, MacMahon y cols (9) informaron que el consumo de café se asociaba al desarrollo de cáncer de páncreas. Esto motivó la realización de otros estudios con mejor selección de controles, los cuales no han demostrado dicha asociación (10,11). En el estudio de Parviz y cols. previamente citado (8), se encontró que el riesgo relativo de cáncer de páncreas en los bebedores de café fue de 0.55, siendo menor el riesgo en quienes lo bebían con las comidas.

Alcohol. Los datos disponibles respecto a la asociación de la ingesta de alcohol y cáncer de páncreas son contradictorios, hay estudios que la demuestran (12,13) y otros que descartan (14) dicha asociación.

Parviz y cols (8) encontraron una asociación negativa, con un riesgo relativo menor ($RR=0.65$) en sujetos con ingesta significativa de alcohol, sin encontrar diferencias significativas en el riesgo relativo al analizar los diferentes tipos de bebidas alcohólicas.

Dieta. Diversos factores dietéticos se han relacionado al riesgo de desarrollar neoplasias. Entre los que se han asociado al cáncer de páncreas se encuentran las grasas (15), mientras que los micronutrientes antioxidantes se relacionan a un riesgo disminuido (16).

Epidemiológicamente, en poblaciones con baja ingesta de grasas como India y Bombay, el riesgo de cáncer de páncreas es menor que en poblaciones con dietas ricas en grasas (15). Por otro lado, la adición de ácidos grasos poliinsaturados $6-\omega$ a la dieta de animales

sometidos experimentalmente a la inducción de cáncer de páncreas con azaserina y nitrosaminas, incrementa la aparición de neoplasias pancreáticas por un mecanismo desconocido (17,18).

Algunos micronutrientes se han propuesto como factores protectores contra el cáncer de páncreas, entre ellos los carotenoides, las vitaminas C y E, así como el selenio (16); sin embargo, la evidencia es controvertida, ya que existen estudios que demuestran un efecto favorable y otros que no lo comprueban.

Pancreatitis crónica. La asociación de cáncer de páncreas con pancreatitis crónica hereditaria (19) y tropical (20) está bien establecida, no así con otros tipos de pancreatitis crónica. Chari y cols (20), en un estudio reciente realizado en sujetos con pancreatitis crónica tropical en India, encontraron un riesgo relativo igual a 100 para desarrollar cáncer de páncreas, riesgo que disminuyó a 5 al corregirse las variables que pudieran causar confusión, incluyendo el sustituir la frecuencia de la enfermedad en India por la frecuencia en países industrializados. En México, Robles-Díaz y colaboradores evaluaron la evolución de la pancreatitis crónica en los pacientes con este diagnóstico en el Instituto Nacional de la Nutrición; el seguimiento promedio fue de 4.2 años y de 100 pacientes con pancreatitis de origen alcohólico tres desarrollaron cáncer, mientras que de 44 con pancreatitis idiopática dos presentaron la neoplasia (21).

Diabetes mellitus. La asociación de cáncer de páncreas con diabetes mellitus no es clara, debido a que la destrucción de tejido pancreático puede originar diabetes. Desde el punto de vista experimental, se ha demostrado que la diabetes mellitus incrementa la tasa de crecimiento de tumores pancreáticos (1).

Cirugía gástrica. En pacientes con cirugía gástrica por enfermedad acidopéptica, se ha demostrado un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de páncreas (1). Los mecanismos propuestos incluyen la participación de compuestos nitrogenados formados por crecimiento bacteriano en el estómago, así como el reflujo duodenogástrico que

induce elevación de los niveles de colecistocinina, la cual estimula el crecimiento de carcinomas pancreáticos en modelos experimentales (22).

Químicos industriales. Diversos productos químicos han mostrado ser capaces de inducir el desarrollo de cáncer de páncreas. Entre éstos se encuentra la azaserina, cuya capacidad carcinogénica se ha utilizado en un modelo de carcinoma de páncreas en ratas. En humanos, la exposición a algunos agentes químicos como la benzidina y derivados de la gasolina se asocian a un riesgo de cáncer de páncreas de hasta 5 veces mayor que el de la población general (1,23).

CLASIFICACION

Se pueden desarrollar tumores pancreáticos a partir de cualquiera de los tipos celulares presentes en el páncreas, pudiendo clasificarse en tumores del páncreas exocrino, tumores del páncreas endocrino y tumores originados en los tejidos de sostén (24). Los tumores de páncreas más frecuentes son los originados en las células ductales y acinares (páncreas exocrino). Dentro de este grupo, los tumores se clasifican de acuerdo con las células que los originan (tabla 1).

Células de origen	Tipo
Células ductales	Adenocarcinoma de células ductales Carcinoma de células gigantes Carcinoma de células gigantes (tipo epulis) Carcinoma adenoescamoso Microadenocarcinoma Carcinoma mucinoso (coloide) Cistadenocarcinoma
Células acinares	Adenocarcinoma de células acinares
Histogénesis incierta	Pancreatoblastoma Tumor quístico papilar Mixto (carcinoma de células acinares, ductales y de los islotes) No clasificados (de células grandes, pequeñas o claras)

Tabla 1. Tumores malignos del páncreas exocrino (24).

Las neoplasias de las células endocrinas, a su vez, se clasifican de acuerdo al producto hormonal que las caracteriza (i.e. insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, VIPomas, adenomas inactivos, etc.).

Los tumores que pueden originarse en el tejido de soporte incluyen lipomas, leiomiomas, hemangiomas y linfangiomas, así como sus contrapartes malignas.

PATOLOGIA

La mayoría de las neoplasias malignas primarias del páncreas son sólidas, aunque existen variedades que pueden desarrollar cavidades quísticas.

Los tumores malignos de la porción exocrina corresponden a más del 95%. De los tumores del páncreas exocrino más de 98% son malignos, siendo 84% originados en células ductales, 14% en células acinares y el resto en los tejidos de soporte (25).

Se localizan en la región de la cabeza, cuello y proceso uncinado 70 a 75% de las neoplasias pancreáticas, el 20% se presentan en el cuerpo y el resto en la región de la cola del páncreas.

Por su origen ductal, las neoplasias pancreáticas pueden obstruir el conducto de Wirsung, que puede ocasionar dolor en relación a la obstrucción. Por otro lado, pueden invadir por contiguidad hacia el duodeno, pudiendo causar obstrucción del mismo en 25% de los casos o bien, la invasión hacia antro o duodeno, puede ocasionar hemorragia gastrointestinal (1). También por contiguidad pueden invadir los vasos mesentéricos e incluso la vena porta, lo que en general era considerado hasta fechas recientes como criterio de irresecabilidad, existiendo actualmente técnicas que permiten llevar a cabo cirugías resectivas en estas situaciones (26,27). Los tumores del cuerpo y de la cola del páncreas, por su localización, pueden alcanzar tamaños mayores antes de que se desarrollen síntomas, siendo la trombosis de la vena esplénica una complicación posible.

Las principales vías de diseminación del tumor son invasión directa y diseminación vascular y linfática, aunque también invaden estructuras

nerviosas. Los sitios más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales, el hígado, el peritoneo y el pulmón (1).

ESTADIFICACION

La importancia de la estadificación del cáncer de páncreas radica en que su determinación influye no solo en el pronóstico del enfermo, sino también en la selección de la terapéutica (28,29). La clasificación por estadios del American Joint Committee for Staging of Cancer (1) incluye la determinación del tamaño y extensión del tumor primario (T), así como la presencia o ausencia de ganglios linfáticos (N) y/o metástasis (M) (tabla 2).

Estadio	T	N	M
I	1-2	0	0
II	3	0	0
III	1-3	1	0
IV	1-3	0-1	1

Tabla 2. Clasificación por estadios del cáncer de páncreas de acuerdo al American Joint Comitee for Staging of Cancer.

Se consideran en T1 aquellos tumores confinados al páncreas, pudiendo subclasificarse como T1a los menores a 2 cms y T1b los mayores a 2 cms. La clasificación T2 corresponde a tumores con extensión limitada a duodeno, colédoco o estómago, mientras que se clasifican en T3 a aquellos tumores con invasión directa extensa. La ausencia o presencia de ganglios positivos se denomina como N0 o N1 respectivamente, mientras que M0 y M1 indican la ausencia o presencia de metástasis a otros órganos.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Como se mencionó antes, la sintomatología se presenta habitualmente en estadios avanzados de la enfermedad y depende en parte de la localización de la neoplasia. Los tumores localizados en la cabeza del páncreas en general dan síntomas más temprano que los localizados en cuerpo y cola, debido a la frecuencia con que la neoplasia obstruye el colédoco intrapancreático, ocasionando ictericia (30), la cual se presenta hasta en 50% de los casos. Al momento del diagnóstico, otros datos clínicos frecuentes son dolor abdominal (79%) y pérdida de peso (76%) (31).

El dolor que se presenta en cáncer de páncreas puede irradiarse hacia la espalda, en forma similar a la irradiación del dolor que se presenta en pancreatitis crónica (30), por lo que no es un dato útil para orientar el diagnóstico diferencial entre ambas entidades. Los síntomas no específicos incluyen náusea, vómito y cambio del hábito intestinal. En enfermedad avanzada, la neoplasia puede penetrar y ulcerar órganos vecinos, como el estómago, el duodeno o el colon, pudiendo por lo tanto presentarse hemorragia gastrointestinal (30).

DIAGNOSTICO

En los pacientes en quienes se sospecha en bases clínicas la presencia de una neoplasia pancreática, los estudios deben de dirigirse hacia la confirmación del diagnóstico, así como hacia la determinación del estadio de la enfermedad.

Laboratorio

Los exámenes rutinarios de laboratorio pueden mostrar anemia, debido a enfermedad crónica o a pérdidas hemáticas gastrointestinales. Si esta última está presente, la reacción de sangre oculta en heces será positiva. En los casos en que la neoplasia se localiza en la cabeza del páncreas, la compresión o infiltración del colédoco puede causar elevaciones de fosfatasa alcalina y bilirrubinas

(32,33). Además, pueden presentarse elevaciones de deshidrogenasa láctica, ALT, AST, glucosa y amilasa (13,14). El uso de marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer de páncreas se discutirá en una sección aparte.

Estudios de Imagen

Ultrasonido. El ultrasonido (US) es la técnica de imagen más accesible como estudio inicial para aquellos pacientes en quienes se sospecha cáncer de páncreas. La visualización del páncreas durante el US se ve limitada por la presencia de gas intestinal. En presencia de neoplasia, los datos que pueden observarse son pérdida de la homogeneidad de los ecos en el parénquima pancreático, crecimiento del páncreas con irregularidad de los márgenes y disminución de la ecogenicidad. En algunas neoplasias pueden observarse además áreas quísticas libres de ecos (1).

La sensibilidad del US en el diagnóstico de cáncer de páncreas varía de 73 a 98% en diferentes estudios (34-38); esta amplia variación se debe en parte al porcentaje de estudios en los que no se logra observar el páncreas (10 a 25%) que no son diagnósticos y pueden considerarse o no como falsos negativos en los cálculos de sensibilidad y especificidad. En tumores pancreáticos pequeños la sensibilidad es aún menor, aproximadamente 50% (37).

La combinación de ultrasonido con marcadores serológicos de cáncer de páncreas tiene mejor sensibilidad que el ultrasonido sólo (34, 35, 37).

Tomografía axial computada. La tomografía axial computada (TAC) permite una visualización del páncreas y el retroperitoneo que es independiente de la presencia o no de gas intestinal. Por lo tanto, la TAC tiene sensibilidad (83 a 99%) y especificidad (>90%) superiores al ultrasonido (34,36).

Los datos tomográficos incluyen la presencia de crecimiento pancreático circunscrito y de contorno irregular. Habitualmente los carcinomas de páncreas son isodensos respecto al resto del parénquima en el estudio simple, pero, a diferencia del resto del parénquima, no refuerzan con el medio de contraste intravenoso. Cuando hay obstrucción del conducto de Wirsung y/o colédoco, estas estructuras pueden verse dilatadas (34,36,39-41).

En la TAC pueden además observarse crecimientos ganglionares e invasión a órganos vecinos y estructuras vasculares, al evaluar el contraste que constituyen los planos grasos (39,42).

Angiografía. La utilidad de la angiografía en pacientes con cáncer de páncreas radica en su capacidad de identificar invasión vascular y en caso de que se considere cirugía resectiva, conocer la anatomía vascular (43). En cuanto a la evaluación de invasión vascular, la TAC ha desplazado a la angiografía con muy buenos resultados (42) siendo pocas las situaciones en que es pertinente la realización de una angiografía (43).

Resonancia Magnética. La experiencia en el uso de resonancia magnética (RM) como método de imagen en el diagnóstico de cáncer de páncreas es limitada (44-46). Las secuencias útiles para visualizar el páncreas incluyen la evaluación en apnea de gradientes en T1 y la evaluación de imágenes con supresión de grasa (46). La ventaja de la RM respecto a la TAC radica en una mejor identificación de invasión vascular al ser capaz de identificar la grasa perivascular, que sirve de contraste entre la neoplasia y el vaso (47).

Ultrasonido Endoscópico. El ultrasonido endoscópico (USE) ha demostrado ser útil para la identificación de neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar (48-50). En el caso particular del páncreas, los tumores pequeños pueden no ser identificados por otros métodos de imagen, sin embargo, en estos casos el USE no siempre es capaz de diferenciarlos de áreas focales de pancreatitis (49). El USE parece ser de gran utilidad para determinar el estadio "loco-

regional" de las neoplasias pancreáticas, al proporcionar información sobre el tamaño, infiltración a órganos vecinos, presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño e infiltración a estructuras vasculares (50,51).

Se ha sugerido que la obtención de biopsia por aspiración realizada a través del canal de trabajo del endoscopio y guiada por USE es útil para diferenciar neoplasia de otras lesiones focales, sin embargo la experiencia es limitada y la aplicabilidad clínica de la técnica aún no está definida (52).

Colangiopancreatografía endoscópica. La canulación de los conductos biliar y pancreático y la opacificación de los mismos para obtener imágenes radiológicas, permite la identificación de zonas de estenosis. La sensibilidad de este estudio de imagen para diagnóstico de cáncer de páncreas es mayor al 90% (41,55,56). Los criterios para el diagnóstico de cáncer incluyen obstrucción, estenosis con dilatación proximal o desplazamiento del conducto de Wirsung, así como la presencia de invasión tumoral hacia el ampulla o la pared duodenal (34,41).

Durante la colangiopancreatografía endoscópica (CPE) se ha descrito la obtención de cepillados del conducto pancreático para obtener material para citología, con una sensibilidad de hasta un 85% y con especificidad del 100% (34,53).

El uso de la pancreatoscopia con toma de biopsias promete ser útil en diagnóstico diferencial entre pancreatitis crónica y cáncer de páncreas en el caso de estenosis aisladas (54), siendo hasta el momento la experiencia limitada.

Gamagrafía. Se ha utilizado la gamagrafía con seleniometionina para la identificación de neoplasias pancreáticas, sin embargo su sensibilidad es baja (70%) y la vida media del radiofármaco prolongada, por lo que no tiene utilidad en la práctica clínica (33).

También se han descrito anticuerpos monoclonales que pueden ser radiomarcados y utilizados para la identificación y localización de cáncer de páncreas (57,58), pero la utilidad de éstos como estudio diagnóstico de rutina no se ha establecido y, probablemente, tendrán poca aplicación como estudios diagnósticos frente a otros como la TAC y el USE.

Laparoscopia. El páncreas, por su localización, no puede ser visualizado mediante las técnicas laparoscópicas convencionales, pero este estudio es útil para identificar lesiones metastásicas a peritoneo o hígado que, por su tamaño, no sean identificadas en los estudios de imagen (59).

Biopsia por aspiración con aguja fina

La dificultad que en ocasiones representa el diferenciar pancreatitis crónica de tumores pancreáticos hace necesario el contar con evidencia histológica o citológica. Para la obtención de material para análisis citológico se ha utilizado la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) guiada por US, TAC y, más recientemente, USE (36,52,60,61).

La BAAF tiene una especificidad del 100% (36,60,61), existiendo una gran variación en la sensibilidad informada, 45 a 100% (36,60), lo cual probablemente obedece a error de muestreo. Esto quiere decir que un resultado negativo para malignidad en una BAAF no excluye el diagnóstico, permaneciendo el dilema respecto a la conducta a seguir: vigilancia médica mediante estudios de imagen y marcadores serológicos o exploración quirúrgica. Se ha propuesto incluso la realización de cirugía de Whipple en aquellos sujetos en quienes el diagnóstico de malignidad no puede excluirse (61).

TRATAMIENTO

La modalidad terapéutica a emplear en los pacientes con cáncer de páncreas depende tanto del estadio de la enfermedad como de las condiciones médicas generales del paciente (1,28,30,62).

Una vez realizado el diagnóstico, la evaluación del paciente debe incluir la determinación de la extensión de la enfermedad para evaluar las posibilidades de llevar a cabo cirugía resectiva de la neoplasia (1), habiéndose demostrado que menos del 20% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen enfermedad resecable al momento del diagnóstico (1,29).

Se han identificado algunos factores que permiten identificar a subgrupos de pacientes en quienes la **cirugía resectiva** impacta en la sobrevida. Los enfermos con tumores pequeños menores de 2 cms de diámetro, cuando son sometidos a cirugía resectiva, alcanzan tasas de sobrevida a 5 años de 30% (63), aquellos en quienes no se identifica enfermedad residual 36%, y en los pacientes con ausencia de invasión a ganglios linfáticos la sobrevida a 5 años alcanza el 57% (64).

La cirugía estándar para la resección es la de Whipple o pancreatoduodenectomía, o bien una modificación de la misma con preservación del píloro (65). La mortalidad y morbilidad de esta cirugía han disminuído notablemente, alcanzándose tasas de mortalidad menores al 5% en la mayoría de los centros especializados (1,64,66-68), así como tasas de morbilidad significativamente bajas (1,64-68).

Se han propuesto **otras técnicas quirúrgicas**, entre las que se incluye la pancreatectomía total, con resección en bloque de duodeno, páncreas, bazo y epiplón mayor, así como gastrectomía subtotal y linfadenectomía. Esta técnica no ha mostrado incremento en las tasas de sobrevida respecto a la cirugía de Whipple (69).

También se ha propuesto el uso de **radioterapia y quimioterapia en forma preoperatoria** para asegurar que el paciente tenga una terapia multimodal y que la reciba antes de ser sometido a cirugía, la cual disminuye la resistencia del tejido sano a la radiación. Además, durante el tiempo que dura la quimiorradiación (4-5 semanas) pueden identificarse pacientes con enfermedad rápidamente progresiva en quienes aparecen metástasis durante este período, que no se beneficiarían de una conducta quirúrgica (70). No se ha establecido si en verdad esto redundaría en una mejor selección de los pacientes sometidos a cirugía y si mejora la supervivencia de los mismos.

Otras técnicas que se han propuesto incluyen variantes para el **tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada e invasión vascular**.

Las variaciones en la técnica de Whipple permiten la resección de segmentos de vena porta o mesentérica superior cuando están invadidos por tumor, particularmente en sujetos con invasión semicircular o con una longitud menor a 1.2 cm, en quienes se ha informado mejor supervivencia que en aquellos que presentan grados mayores de invasión (59% vs 0% a tres años) (27).

Además se ha descrito el uso de radioterapia intraoperatoria, lo cual permite la administración de dosis mayores de radiación en el área de interés durante cirugía resectiva en pacientes con invasión vascular (26).

En pacientes con carcinoma de páncreas no resecable, es necesaria la paliación de las molestias de los enfermos para lograr una mejor calidad de vida. La elección del mejor método de paliación para un sujeto determinado debe de individualizarse, tomando en cuenta las condiciones generales del paciente, lo avanzado de la enfermedad y el problema a paliar.

El problema más frecuente es la ictericia obstructiva, la cual se presenta en más del 50% de los pacientes con cáncer irresecable

(1,28,66,71). Se han utilizado tres estrategias para lograr el drenaje de la vía biliar: quirúrgica, radiológica/percutánea y endoscópica.

Es importante decidir el mejor método para cada caso, siendo la principal discusión entre paliación quirúrgica y endoscópica. Se han evaluado los resultados de cada una de estas dos técnicas para determinar que grupos de pacientes se benefician más de uno u otro.

Debido a que las endoprótesis plásticas 10Fr presentan tasas de obstrucción de 4.2 y 10.8% a tres y seis meses, respectivamente (72) se ha sugerido que pacientes con expectativa de vida mayor a este tiempo deben ser sujetos a derivación quirúrgica, para evitar el riesgo de episodios de colangitis por obstrucción de la endoprótesis y la morbilidad y estancia hospitalaria relacionada a procedimientos endoscópicos para el cambio de éstas. En un estudio retrospectivo en que se comparó el drenaje endoscópico contra el quirúrgico, no se encontraron diferencias en la mortalidad temprana ni tardía entre ambos grupos de pacientes, aunque la morbilidad tardía fue significativamente más alta en los pacientes tratados endoscópicamente (61 vs 5%) (28). El tiempo total de hospitalización fue menor sólo en aquellos pacientes con sobrevida menor a seis meses.

Recientemente se han desarrollado prótesis metálicas autoexpandibles, tratando de lograr que la luz sea mayor (73,74) y así disminuir la tasa de recurrencia de la ictericia y, por lo tanto, la morbilidad relacionada a la misma y a procedimientos endoscópicos repetidos. El crecimiento del tumor a través de la trama de metal de las endoprótesis es una de las principales causas de obstrucción de éstas; la obstrucción por crecimiento tumoral se ha resuelto mediante la colocación de una nueva endoprótesis dentro de la ocluida, dilatación con balón, diatermia y radioterapia intraluminal (75,76). Los nuevos tipos de prótesis con cubierta de silicón podrían evitar esta oclusión por crecimiento tumoral (77).

La mortalidad relacionada al drenaje quirúrgico es del 10 al 20% (28,29,78). En un informe reciente acerca de los métodos de paliación quirúrgica, Wade y cols (29) concluyen que en pacientes sin evidencia de metástasis al momento de la cirugía es necesario realizar además una gastroyeyunoanastomosis, debido a que el 12% de los pacientes de su serie requirieron esta segunda operación durante el curso de su enfermedad.

Se ha evaluado la utilidad de **diversos regímenes de quimioterapia** en el tratamiento de esta neoplasia cuando es irresecable. Entre los agentes que se han evaluado se encuentran el 5-fluorouracilo (5-FU), la mitomicina-C, la estreptozotocina y la adriamicina (79). Los regímenes que incluyen 5-FU y estreptozotocina han mostrado ligera mejoría en la sobrevida, por lo que estos agentes pueden utilizarse cuando el paciente no es candidato quirúrgico (80).

Aún en tumores pequeños, menores a 2 cms, pueden presentarse ganglios linfáticos positivos hasta en el 30% de los casos (63), por lo que se ha propuesto el uso de **radioterapia** en pacientes sometidos a cirugía resectiva. Estudios prospectivos de quimiorradiación combinando 5-FU (500mg/m² por seis días) y radioterapia con 40 Gy después de cirugía han mostrado mejoría significativa en la sobrevida (81,82).

En los casos de carcinoma de páncreas irresecable también se ha utilizado la **quimiorradiación** utilizando 5-FU como sensibilizador; esta terapia combinada ha demostrado control regional de la neoplasia con mejoría objetiva en la sobrevida (70,82,83) al compararla con pacientes que reciben solamente radioterapia externa (83).

Estudios más recientes han evaluado la posibilidad de realizar la quimiorradiación en forma preoperatoria para evitar algunos de los inconvenientes relacionados a la radiación postoperatoria, como son el posible retraso en el inicio de la terapia y la menor resistencia a la radiación de los tejidos circundantes debido a los procesos cicatrizales y las alteraciones de flujo sanguíneo que conllevan.

Aunque se ha demostrado la factibilidad de realizar una pancreatectomía después de radioterapia (70), esta conducta necesita de mayor evaluación antes de ser recomendada.

Otros estudios han evaluado la asociación a la quimiorradiación (5-FU + radioterapia) de otros agentes, como el leucovorin con resultados que, aunque optimistas, requieren de ser validados en estudios controlados (84).

Terapia Endocrina

Diversos trabajos han demostrado que la manipulación hormonal en modelos experimentales de cáncer de páncreas modifica la conducta de la neoplasia (85), además de haberse identificado la presencia de proteínas fijadoras de hormonas esteroideas en el páncreas (86,87). Esto ha conducido al uso de antagonistas de estrógenos y andrógenos para el manejo de pacientes con cáncer de páncreas (1). Algunos estudios han mostrado mejoría en ciertos casos tratados, lo que sugiere la existencia de un subgrupo de pacientes que se puede beneficiar de esta modalidad terapéutica. En la evaluación de 80 pacientes con carcinoma irreseccable del páncreas, Wong y Chan (88) encontraron mejoría en la sobrevida al compararlos con casos controles pareados para edad, sexo, estadio y procedimientos paliativos empleados (7 vs 3 meses), siendo mayor el beneficio en sobrevida en el subgrupo de mujeres mayores de 60 años (sobrevida de 12 meses).

PRONOSTICO

A pesar de los avances médicos y quirúrgicos, el pronóstico de los pacientes con cáncer de páncreas sigue siendo malo, con tasas de sobrevida globales de menos del 3% a 5 años (31). Existen, sin embargo, marcadas diferencias en cuanto a la sobrevida en los distintos grupos de pacientes.

Entre aquellos en quienes la tumoración es reseca, presentan mejor pronóstico los pacientes con tumores pequeños, bien diferenciados, ausencia de tumor en ganglios linfáticos y ausencia de invasión a vasos sanguíneos (89,62) alcanzando tasas de supervivencia de hasta 37% a 5 años. Otro grupo de pacientes con mejor pronóstico parecen ser las mujeres postmenopáusicas que reciben terapia antiestrogénica (88).

La disminución en la mortalidad operatoria es, entre otros factores, lo que ha mejorado significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer de páncreas (64,66,68), así como también el desarrollo de técnicas quirúrgicas más agresivas que permiten la resección de tumores aún cuando exista invasión vascular (26,27) o laparotomías previas (90).

Para que en un paciente determinado se logren períodos prolongados de supervivencia es primordial el hacer el diagnóstico de la neoplasia cuando ésta se encuentra aún en estadios tempranos, pudiendo ofrecer al paciente cirugía resectiva; la que deberá acompañarse de quimiorradiación y, probablemente, de terapia endocrina.

MARCADORES TUMORALES EN CANCER DE PANCREAS

El uso de marcadores tumorales en la evaluación de pacientes con sospecha de neoplasias incluye (91-93):

- a). Escrutinio en población abierta o en población de alto riesgo;
- b). Diagnóstico en población sintomática o altamente seleccionada; y
- c). Pronóstico y seguimiento.

En cáncer de páncreas, al igual que en otras neoplasias gastrointestinales, se han evaluado diversos marcadores tumorales, entre los que se encuentran antígenos y anticuerpos, enzimas y hormonas.

a). Escrutinio

Como se ha señalado en apartados previos, se han identificado diversos factores que incrementan el riesgo de desarrollo de cáncer de páncreas, entre los que se encuentran el tabaquismo, las dietas ricas en grasas, historia de cirugía gástrica por enfermedad acidopéptica, pancreatitis crónica y diabetes mellitus. Sin embargo, no se ha identificado ningún grupo de riesgo en quienes se justifique el escrutinio regular para investigar la aparición de la neoplasia. Esto hace que los marcadores tumorales no sean aplicables como método de escrutinio, ya que la prevalencia de la enfermedad en la población es baja y, por lo tanto, también los valores predictivos positivo y negativo.

b). Diagnóstico

Múltiples marcadores tumorales se han ensayado para realizar el diagnóstico diferencial de cáncer de páncreas en población sintomática (tabla 3). La sensibilidad de los diversos marcadores es muy variable, teniendo un rango del 30 al 90%.

Marcador	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
Antígenos				
ACE (2.5-8.4 ng/ml)	34-92	59-69	26-52	83-99
AFP	3.4			
CA 19-9 (37-40 U/ml)	68-92	61-97	44-90	66-99
CA125	45-56	76-90	38-71	61-93
CA 242	66-80	79-95	38-69	66-96
CA 50	70-96	58-86	26-78	61-99
DU-PAN2	36-68	63	44	82
SPan-1	30	73		
TPA	41-48	80-94	27-82	74-91
Micro-LAI	83	92	71	96
CAM 17.1/WGA	78	76		
Enzimas				
Elastasa	50-72	77-86	35-51	84-95
Ribonucleasa	30-69	90		
Galactosiltransferasa II	67	98		
Hormonas				
T:DHT	67	98	93	89

Tabla 3. Marcadores tumorales en cáncer de páncreas (Ver bibliografía y abreviaturas en el texto).

Antígeno carcinoembrionario. El antígeno carcinoembrionario (ACE) es una glucoproteína de superficie que se expresa principalmente por tumores colónicos, aunque también puede producirse por tumores embriológicamente relacionados (estómago, páncreas, hígado) y no relacionados (pulmón, mama, tejido linfoide). Algunas condiciones benignas en las que puede elevarse incluyen colitis ulcerosa crónica inespecífica, cirrosis y enfisema pulmonar (92).

La utilidad del ACE como factor de seguimiento y pronóstico en cáncer colorectal está bien establecida (94,95); sin embargo, a pesar de encontrarse elevado en algunos pacientes con neoplasias pancreáticas, este marcador tumoral no ha mostrado ser de utilidad en el establecimiento del diagnóstico, ya que el valor predictivo positivo que esta prueba alcanza no rebasa el 60%.

Alfa-fetoproteína. La alfa-fetoproteína (AFP) es una proteína oncofetal, expresada principalmente por neoplasias primarias de hígado, aunque también se puede encontrar elevada en condiciones benignas, principalmente aquellas que involucran regeneración hepática (96). La utilidad de este marcador en el diagnóstico de cáncer de páncreas es nula, teniendo sensibilidad menor al 10% (97).

Anticuerpos monoclonales. Se ha evaluado la utilidad de diversos anticuerpos monoclonales definidos mediante técnicas de hibridoma contra diversos antígenos. Entre éstos se encuentran el CA-125 (98-100), CA-242 (97,101-103), CA-50 (97,99,101,104,105), DU-PAN2 (106,107) y SPan1 (105). Aunque los resultados obtenidos con algunos de ellos son promisorios, los valores de sensibilidad y especificidad de los mismos no han mostrado ser superiores a los de CA 19-9, anticuerpo que también ha sido definido mediante el uso de anticuerpos monoclonales y que se describe a continuación.

CA 19-9. Es el marcador tumoral más evaluado en cáncer de páncreas. El antígeno, inicialmente definido mediante anticuerpos monoclonales, ha sido subsecuentemente identificado como una forma sialitada de un antígeno del grupo sanguíneo Lewis^a (Le^a), por lo que los individuos con tipo sanguíneo Le^a-b⁻ no lo pueden sintetizar, correspondiendo al 10% de la población caucásica. Sin embargo, algunos estudios sugieren que en enfermedades pancreáticas, incluyendo cáncer de páncreas y pancreatitis crónica, hay pacientes capaces de sintetizar el antígeno Lewis^a, pero está bloqueada su adsorción a los eritrocitos (104), por lo que en exámenes de grupo sanguíneo son identificados como Le^a-, pudiendo presentar niveles séricos elevados de CA 19-9.

Múltiples estudios han demostrado su utilidad en el diagnóstico diferencial de cáncer de páncreas (37,98-104,104,105,107-115) en población con sintomatología sugestiva. Si se considera globalmente el grupo de enfermos, sin separarlos en los diferentes estadios, los valores de sensibilidad y especificidad son mayores al 80%. En

general es útil en el diagnóstico diferencial de malignidad en pacientes que se presentan con ictericia obstructiva y dolor abdominal.

Se ha observado que existe correlación entre el tamaño de la neoplasia y los niveles de CA 19-9, disminuyendo la sensibilidad a 40-70% cuando se investigan tumores menores a 3 cm (105,115).

En el Instituto Nacional de la Nutrición (108) encontraron, al evaluar la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de páncreas en pacientes del sexo masculino, una alta sensibilidad (90%) al utilizar valores de corte de la prueba de 37U/ml, con especificidad de 61%; la especificidad se incrementó a 79% al tomar como valor de corte 100U/ml, disminuyendo la sensibilidad a 71%. En este estudio se utilizaron como grupos controles sujetos del mismo sexo con neoplasias del ámpula de Vater y de vías biliares, otras neoplasias gastrointestinales y enfermedades pancreáticas benignas. La mayoría de los resultados falsos positivos se observaron en pacientes con otras neoplasias gastrointestinales, particularmente en los casos de ámpula de Vater y vías biliares.

Otros antígenos. Otros antígenos relacionados a tumor, como el antígeno pancreático oncofetal (34) y el antígeno polipéptido tisular (99), así como la prueba de inhibición leucocitaria (116) y reactividad antigénica contra mucinas (CAM17.1/WGA) (117) no han mostrado ser superiores a CA 19-9.

Enzimas. También se ha evaluado la actividad sérica de múltiples enzimas como posibles marcadores de neoplasia pancreática. Entre éstas se encuentran la elastasa (107,112,118), ribonucleasas (119,120) e isoenzimas de galactosiltransferasa (121). Ninguna ha mostrado mejores valores predictivos que el CA 19-9.

Marcadores tumorales en otros fluidos. Se ha evaluado la presencia de ACE (122,123) y CA 19-9 (124) en el jugo pancreático, sin embargo no han mostrado tener utilidad diagnóstica.

c). Pronóstico y seguimiento

Debido a que el tamaño de la neoplasia correlaciona con los niveles de CA 19-9 (37,105), se ha buscado utilizar los valores de este marcador como factor pronóstico; así, se ha encontrado que en neoplasias irresecables, los valores generalmente superan las 600 U/ml (107,124).

Por otro lado, en un estudio de Tien y cols (124), los enfermos con normalización postquirúrgica de los niveles de CA 19-9 tuvieron mayor sobrevida que aquellos en quienes persistieron elevados (21.9 vs 8.7 meses). Durante el seguimiento, la elevación subsecuente correlacionó con el desarrollo de recurrencia tumoral.

Otro marcador que promete ser de utilidad en el seguimiento de pacientes con cáncer de páncreas es el DU-PAN2 (125).

EL PANCREAS Y HORMONAS ESTEROIDES

Múltiples estudios han demostrado que existe interacción entre el páncreas y las hormonas esteroideas, tanto en el tejido pancreático normal como neoplásico, lo cual ha generado líneas de investigación ante la posibilidad de aplicar estos conocimientos en el diagnóstico y manipulación hormonal de los tumores pancreáticos.

Receptores de hormonas esteroideas

En estudios de autoradiografía se ha demostrado que existen proteínas en el páncreas que se unen a estrógenos, las cuales tienen alta afinidad y baja capacidad; sus funciones no son totalmente conocidas, aunque una de ellas está relacionada con la síntesis y excreción de enzimas pancreáticas; cuando se depleta de estrógenos a animales experimentales, las células acinares del páncreas pierden sus gránulos de zimógeno (126). La acción de los estrógenos en cuanto a la síntesis de enzimas requiere de un cofactor, el cual parece ser la somatostatina.

Estas moléculas fijadoras de estrógenos han sido investigadas con el fin de evaluar la posibilidad de utilizarlas para diseñar tratamientos tejido-específicos. Se ha identificado una macromolécula con un coeficiente de sedimentación de 3S y con capacidad de fijar estradiol con una constante de disociación de 1.7×10^{-7} M (127). Los estudios experimentales utilizando Oestromustina tritizada, un derivado de mostaza nitrogenada y estradiol, han demostrado concentración de la misma por el páncreas de hamsters hembras y fijación de la droga tanto *in vitro* como *in vivo* en tejido neoplásico de páncreas humano (126).

En la membrana de células tumorales pancreáticas de hamsters y de tejido de páncreas humano normal y neoplásico obtenidos de material de autopsia, se ha demostrado también la presencia de receptores para LH-RH (128).

Los estudios de autoradiografía realizados en animales de experimentación también han demostrado captación de testosterona marcada con tritio por parte del páncreas, en cantidades incluso mayores que las captadas por la próstata y las vesículas seminales (129). En humanos se ha demostrado la presencia de receptores de andrógenos tanto en tejido sano como en tejido neoplásico utilizando técnicas de cromatografía (130).

Otros estudios experimentales han demostrado que, además de presentar receptores para distintas hormonas esteroideas, el páncreas tiene capacidad de metabolizar estas hormonas. Se ha descrito la presencia de aromatasa, que transforma androstenediona en estradiol, 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, que transforma testosterona en androstenediona, y 5- α -reductasa, que transforma testosterona en dihidrotestosterona (131). En el Instituto Nacional de la Nutrición se ha demostrado que el páncreas canino aislado de animales machos, es capaz de metabolizar testosterona tritiada, encontrando a la androstenediona como su principal metabolito, transformación mediada por la 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (132).

Modelos experimentales de cáncer de páncreas

Se ha evaluado el efecto de diversas hormonas esteroideas en el crecimiento de neoplasias pancreáticas en diversos animales experimentales.

En modelos de cáncer pancreático inducido por azaserina y *N*-nitrosobis(2-oxipropil)-amina (BOP) en ratas y hamsters, se ha evaluado la influencia de los andrógenos. En el modelo de azaserina, los machos tratados desarrollan cáncer de páncreas en mayor proporción que las hembras; esta diferencia desaparece si los machos son orquiectomizados, y el efecto de la orquiectomía se puede revertir parcialmente mediante la administración de testosterona, lo que implica a la testosterona como copartícipe o mediador de la carcinogénesis inducida por azaserina (85).

Se ha demostrado que la testosterona influye sobre el desarrollo pancreático, siendo menor el peso del páncreas en hamsters orquiectomizados, el efecto de la orquiectomía se puede revertir con la administración de testosterona. En el modelo de cáncer utilizando BOP, ni la orquiectomía ni la administración de acetato de ciproterona, el cual es una droga con actividad antiandrogénica, afectan la carcinogénesis o el peso del páncreas (133).

También se ha evaluado la influencia de otras hormonas esteroides en la carcinogénesis pancreática. En hamsters, la administración de cotrivazol, el cual es un esteroide sintético altamente potente, inhibe el crecimiento de tumores xenoinjertados. El mecanismo parece incluir un incremento en la expresión de receptores a glucocorticoides en el tejido tumoral (134).

La hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH) también se ha demostrado que inhibe el crecimiento de neoplasias pancreáticas en modelos experimentales, creando por lo tanto otra posibilidad para la manipulación hormonal de los tumores pancreáticos (135,136).

Hormonas esteroides y cáncer de páncreas en humanos

A partir del informe de la presencia de niveles disminuidos de testosterona en sujetos con cáncer de páncreas por Greenway y cols (131), otros reportes han evaluado este hallazgo.

En el Instituto Nacional de la Nutrición, al evaluar los niveles de testosterona (T) y sus metabolitos en sujetos del sexo masculino con cáncer de páncreas (137), se encontró una relación de T/DHT (dihidrotestosterona) disminuida (menor a 5). Esta disminución de T y elevación de uno de sus metabolitos (DHT) probablemente está en relación a la presencia de enzimas capaces de metabolizar la T en el tejido pancreático neoplásico, como se mencionó previamente.

El mismo grupo demostró además la presencia de niveles elevados de androstenediona (A) en hombres con cáncer de páncreas,

describiéndose la normalización de los niveles de A y T en pacientes con neoplasias tempranas (estadio I) que fueron sometidos a cirugía resectiva, lo que implica a la neoplasia pancreática como responsable de las anormalidades en el perfil de andrógenos séricos (138).

El hallazgo de una relación T/DHT disminuida en estos pacientes llevó a evaluar esta relación como marcador tumoral y compararla a CA 19-9 (108). Se encontró que una relación de T/DHT menor a 5 tenía una sensibilidad de 67% y una especificidad de 98% para identificar a hombres con cáncer de páncreas teniendo como grupos control enfermedades pancreáticas benignas, neoplasias de vías biliares y ámpula, así como otras neoplasias gastrointestinales. Al combinar la relación T/DHT con la determinación de los niveles de CA 19-9 y utilizando para este último valores de corte de 100 U/ml, la sensibilidad se elevó a 100%, con especificidad de 79%.

OBJETIVO

El presente trabajo tiene el objetivo de evaluar la utilidad clínica de la T, DHT, A y CA 19-9 en el diagnóstico diferencial en mujeres con cáncer de páncreas, comparado con grupos controles constituidos por mujeres con neoplasias de ampulla de Vater y vías biliares, otras neoplasias gastrointestinales, así como con enfermedades pancreatobiliares benignas (ictericia obstructiva benigna o pancreatitis crónica).

La utilidad de las determinaciones hormonales se evaluará en forma independiente para cada una, así como la relación entre la T y sus metabolitos (DHT y A). Los resultados de CA 19-9 se evaluarán también independientemente.

Los resultados obtenidos con las diferentes determinaciones hormonales y la relación de la T con sus metabolitos, se comparará con la utilidad de la determinación de CA 19-9.

Así mismo, se investigará la posibilidad de asociar las determinaciones hormonales con la de CA 19-9 para incrementar la utilidad diagnóstica.

MATERIAL Y METODOS

Pacientes

Se obtuvieron muestras de sangre después de 12 horas de ayuno de pacientes del género femenino con sospecha de neoplasia de páncreas, ámpula de Vater, vías biliares, pancreatitis crónica, ictericia obstructiva y neoplasias gastrointestinales que no involucraran la encrucijada pancreatobiliar. En estas muestras se realizaron determinaciones en suero de T, DHT, A y CA 19-9. También se determinó el estado reproductivo de las pacientes en base a la historia clínica. Los diagnósticos de egreso, basados en histología, citología y estudios de imagen, se consideraron para formar los siguientes 4 grupos:

Grupo I:

Cáncer de páncreas (CaP). En este grupo quedaron incluidas 42 mujeres con un rango de edades de 40 a 83 años, con una mediana de 65. De acuerdo a la clasificación descrita previamente, tres se encontraban en estadio II, 20 en estadio III y en estadio IV, 16 pacientes. Ninguna fue diagnosticada en estadio I.

Grupo II:

Carcinoma de vías biliares y ámpula de Vater (CaVB). Dieciseis mujeres quedaron incluidas en este grupo, con edades de 32 a 82 años y mediana de 62.

Grupo III:

Cáncer no pancreático (CaNP). Se incluyeron 12 mujeres con neoplasias malignas no pancreáticas, cuyas edades variaron de 36 a 79 años (mediana 62.5). De las doce neoplasias, cinco fueron gástricas, tres colorectales, dos esofágicas y dos hepáticas primarias.

Grupo IV:

Pancreatitis crónica e ictericia obstructiva benigna (PC/IOB). En este grupo se incluyeron 22 pacientes. Sus edades fluctuaron de 20 a 86 años, con una mediana de 62. En once se identificó por colangiografía endoscópica la presencia de coledocolitiasis; por el mismo procedimiento se diagnosticó fibrosis del esfínter de Oddi en siete y en cuatro se diagnosticó pancreatitis crónica en base a hallazgos radiológicos, histológicos y de laboratorio.

Métodos

El CA 19-9 se midió mediante radioinmunoensayo con un equipo comercial (ELSA-CA 19-9; CIS bio international, B.P. 32 - F91192 Gif-Sur-Yvette Cedex, France). Las especificaciones del proveedor se proporcionan en el Anexo 1.

Los valores de los andrógenos séricos se determinaron mediante radioinmunoensayo después de la extracción y separación en columnas de celita de acuerdo a métodos previamente descritos (139). La Testosterona tritiada fue producida por Amersham International plc (Lincoln Place, Green end; Aylesbury, Bucks HP20 2TP, England); la androstenediona y la dihidrotestosterona tritiadas se obtuvieron de New England Nuclear Research Products (549 Albany street; Boston, Mass. 02118 U.S.A.). Todas las hormonas tritiadas fueron purificadas antes de la prueba en columnas de Sephadex LH 20.

Los resultados de la determinación de andrógenos séricos (T, DHT y A) así como la relación de T respecto a sus metabolitos (T/DHT y T/A) fueron comparadas mediante estadística no paramétrica. Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis; cuando el valor de p fué menor a 0.05 se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para la comparación de grupos particulares. Además de considerar globalmente a los grupos, se comparó en forma

independiente a las mujeres que se encontraban en la menopausia. Los resultados se expresan como mediana y dispersión.

Para CA 19-9, se calculó la sensibilidad y especificidad de la prueba para el diagnóstico de cáncer de páncreas tomando como valores de corte 37 U/ml y 100 U/ml, basados en experiencias previas con este marcador en pacientes del sexo masculino (108). Se evaluó además la posible relación de los niveles del marcador con la elevación de bilirrubinas. Los resultados se expresan como mediana y dispersión.

RESULTADOS

Todas las mujeres incluidas en la categoría de cáncer pancreático fueron postmenopáusicas: Del grupo II (CaVB), 13/16 fueron menopáusicas, del grupo III (CaNP) 11/12 y del grupo IV (PC/IOB) 15/22 lo fueron.

Andrógenos séricos

Utilizando la prueba de Kruskal-Wallis para evaluar la existencia de un grupo diferente de los otros en cuanto a valores de T, DHT, A, T/DHT y T/A, globalmente no se encontraron diferencias de significancia estadística ni tampoco al comparar en forma independiente a las mujeres menopáusicas.

Los valores de los diferentes andrógenos y relaciones evaluadas se muestran en las tablas 4 y 5. Los datos se expresan en pg/ml como mediana y dispersión; los valores de p corresponden a la comparación entre grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis.

Andrógeno* (valor de p)	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Testosterona (p=0.202)	216 (34-1380)	283 (122-610)	180 (70-500)	206 (50-388)
Dihidrotestosterona (p=0.868)	53 (7-250)	33 (1-650)	36 (1-397)	39 (1-271)
T/DHT (p=0.314)	3.4 (0.6-66.0)	6.7 (0.9-230)	4.1 (0.72-150)	2.3 (0.4-190)
Androstenediona (p=0.497)	666 (163-2447)	570 (149-2665)	704 (56-6228)	541 (30-2261)
T/A (p=0.525)	0.37 (0.02-2.32)	0.54 (0.13-2.50)	0.41 (0.05-1.54)	0.35 (0.15-1.69)

Tabla 4. Valores de andrógenos séricos en los diferentes grupos independientemente del estado reproductivo.

* Los valores se expresan en pg/ml.

Andrógeno* (valor de p)	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Testosterona (p=0.282)	216 (34-1380)	285 (122-610)	210 (70-500)	220 (50-388)
Dihidrotestosterona (p=0.875)	53 (7-250)	34 (1-650)	40 (1-397)	40 (1-257)
T/DHT (p=0.566)	3.4 (0.6-66.0)	9.7 (0.9-1.6)	3.8 (0.7-150)	3.2 (0.4-190)
Androstenediona (p=0.355)	666 (163-2447)	564 (149-1869)	702 (56-6268)	361 (30-2261)
T/A (p=0.224)	0.37 (0.02-2.32)	0.68 (0.13-2.50)	0.42 (0.05-1.54)	0.39 (0.15-1.69)

Tabla 5. Valores de andrógenos séricos en los diferentes grupos en mujeres menopáusicas.

* Los valores se expresan en pg/ml.

CA 19-9

En el grupo I, la mediana del resultado de CA 19-9 fue de 260 U/ml, en el grupo II fue de 84 U/ml, en el grupo III de 27 U/ml y en el grupo IV la mediana fue de 32 U/ml. En los grupos II, III y IV, los valores de CA 19-9 para las mujeres menopáusicas fueron de 90 U/ml (15-761), 27 U/ml (5-1128) y 34 U/ml (2-134), respectivamente (tabla 6, figura 1).

Estado reproductivo (valor de p)	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Grupo IV
Global (p=0.0004)	260 (5-1251)	84 (6-761)	27 (5-1128)	32 (2-134)
Menopáusicas (p=0.0032)	260 (5-1251)	90 (15-761)	27 (5-1128)	34 (2-134)

Tabla 6. Valores de CA 19-9 (U/ml) en los diferentes grupos de mujeres de acuerdo a su estado reproductivo. El valor de p corresponde a la prueba de Kruskal Wallis.

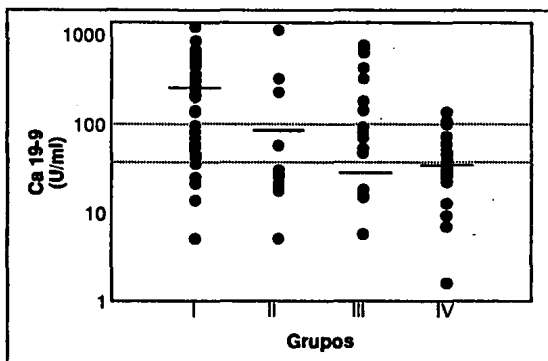


Figura 1. Valores de CA 19-9 respecto a los diferentes grupos diagnósticos en escala logarítmica. Las líneas punteadas representan valores de corte de 37 y 100U/ml, mientras que las líneas continuas indican el valor de la mediana para el grupo.

Al analizar los valores séricos de CA 19-9 de los diferentes grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se obtuvo un valor de p de 0.0004 para los grupos totales y de 0.0032 al considerar solamente a las mujeres menopáusicas. Se encontraron valores de p significativos al comparar mediante la prueba U de Mann-Whitney a las pacientes con cáncer de páncreas (grupo I) con las pacientes de los grupos III ($p=0.015$ global, $p=0.026$ en mujeres menopáusicas) y IV ($p=0.0001$ global, $p=0.0005$ en mujeres menopáusicas). No hubo significancia estadística al comparar con las pacientes del grupo II (cáncer de vías biliares y del ámpula de Vater).

En el grupo de pacientes con cáncer de páncreas (grupo I), los niveles de CA 19-9 fueron menores en las pacientes en estadio II (mediana 59, dispersión 21-41), que en aquellas en estadios III (mediana 330, dispersión 14-1251) y IV (mediana 168, dispersión 5-669) (Figura 2).

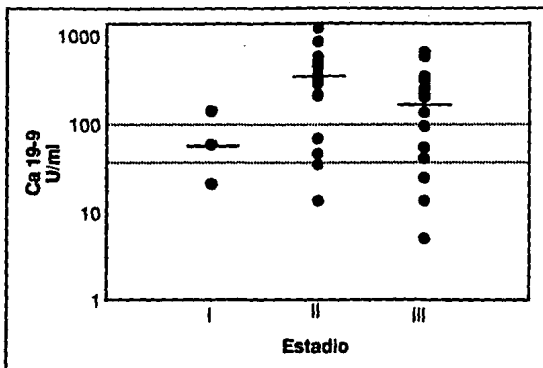


Figura 2. Niveles de CA 19-9 de acuerdo a los diferentes estadios del cáncer de páncreas en escala logarítmica. Las líneas punteadas representan valores de corte de 37 y 100 U/ml. Las líneas continuas representan el valor de la mediana.

Utilizando 37 U/ml como valor de corte, la sensibilidad calculada fue de 83%, con una especificidad de 48%. Al incrementar el valor de corte a 100U/ml, la especificidad se elevó a 74%, con una disminución de la sensibilidad a 64%.

No hubo correlación de los niveles de CA 19-9 con los niveles de bilirrubinas, así como tampoco se encontró utilidad en la combinación de CA 19-9 con la determinación de andrógenos séricos.

DISCUSION

Los grupos en quienes se han identificado mejores tasas de supervivencia en cáncer de páncreas incluyen a sujetos con tumores pequeños, bien diferenciados, sin ganglios positivos y sin invasión a vasos sanguíneos (89,62). De esto se desprende la necesidad de realizar el diagnóstico temprano de la enfermedad, con el fin de poder ofrecer un mejor pronóstico.

A pesar de los avances técnicos en ultrasonido y TAC, así como en métodos de imagen más sofisticados como la angiografía, la resonancia magnética y el ultrasonido endoscópico, la enfermedad generalmente se diagnostica cuando ya se encuentra en estadios avanzados, lo que hace que el pronóstico siga siendo malo (31).

Una neoplasia en estadio temprano implica que ésta es pequeña, situación en la que la sensibilidad de los diversos estudios de imagen disminuye. Esto es particularmente cierto para el ultrasonido, cuya sensibilidad en tumores menores de 3 cms es de 50% (37).

Esta baja sensibilidad de los estudios de imagen para el diagnóstico de cáncer de páncreas en estadios iniciales ha despertado interés en la utilización de marcadores tumorales para el diagnóstico temprano de la neoplasia.

La existencia de interacción entre el páncreas y las hormonas esteroides está bien establecida. En el tejido pancreático normal existen receptores para estrógenos (127), LH-RH (128) y, probablemente, andrógenos (129). Por otro lado, se ha demostrado la presencia en el tejido pancreático de enzimas que participan en el metabolismo de la testosterona, como son la 5- α -reductasa y la 17- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa (131), siendo la androstenediona el principal metabolito de la testosterona en el páncreas canino aislado (132).

También en situaciones de neoplasia está demostrada la influencia de las hormonas esteroides. En ratas y hamsters machos tratados con azaserina, la orquiectomía disminuye la aparición de tumores pancreáticos, fenómeno que es parcialmente revertido por la administración de testosterona (85); además, la administración de LH-RH así como de cotrivazol inhibe el crecimiento de los tumores (134-136).

A partir de la descripción por Greenway y cols (131) de la presencia de niveles séricos disminuidos de T en pacientes con cáncer de páncreas, se ha despertado el interés en este fenómeno. En sujetos del sexo masculino con cáncer de páncreas, la determinación de los niveles séricos de T y sus metabolitos (DHT y A) es de utilidad diagnóstica, particularmente cuando se considera la relación de T con uno de sus metabolitos, la DHT (T/DHT) (108,137). Se ha identificado que una relación T/DHT menor a 5 en hombres con cáncer de páncreas es sensible y específica para el diagnóstico. Esto se aplica aún en tumores en estadios I, situación en que otros marcadores como el CA 19-9 fallan en identificar a los pacientes (108).

En el presente estudio evaluamos los niveles séricos de andrógenos (T, DHT y A) así como la relación de T con sus metabolitos (T/DHT y T/A) en mujeres con cáncer de páncreas. Al evaluar los resultados en este grupo de pacientes y compararlos con grupos controles integrados por mujeres con cáncer del ámpula de Vater y vías biliares, otras neoplasias gastrointestinales y padecimientos benignos pancreatobiliares, no encontramos diferencias.

Son varias las causas que pudieran explicar esta ausencia de diferencias entre los grupos, mismas que si se identifican en grupos similares de sujetos del sexo masculino. Los niveles séricos de T, DHT y A encontrados son menores que los informados en la literatura para grupos similares de pacientes del sexo masculino (108), seguramente en relación a una menor producción de andrógenos en las mujeres. Es posible que aunque las enzimas responsables del metabolismo de andrógenos estén presentes en el tejido pancreático

neoplásico, la menor producción de T en las mujeres haga que este diferencial en el metabolismo no se refleje en los niveles séricos de T y sus metabolitos.

Por otro lado, existe la posibilidad de que el páncreas humano sea un órgano que demuestre dimorfismo sexual, expresando diferentes sistemas enzimáticos en el hombre que en la mujer. No hay, sin embargo, evidencia firme para sustentar esta hipótesis.

El otro marcador serológico evaluado en este estudio, el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) identificado mediante anticuerpos monoclonales, mostró una sensibilidad de 83 y 64% a niveles de corte de 37 y 100 U/ml, respectivamente. Los valores de especificidad para los mismos niveles de corte fueron de 48 y 74%.

Nuestro grupo de pacientes con cáncer de páncreas se encuentra principalmente constituido por mujeres en estadios III y IV. Ninguna de las pacientes se encontraba en estadio I y sólo 3 se encontraban en estadio II. De haberse logrado incluir más pacientes en estadios I y II, es probable que la sensibilidad se hubiera modificado, ya que se ha informado que los principales resultados falsos negativos corresponden a pacientes en estadios tempranos, debido a la relación existente entre niveles del marcador y masa tumoral. De las pacientes en estadio II, se encontraron niveles mayores a 37 U/ml en dos de ellas y sólo una presentó niveles superiores a 100 U/ml.

Esta misma falta de pacientes en estadios tempranos hace que no nos sea posible evaluar adecuadamente la correlación entre estadio y niveles del marcador, siendo aparentemente menores los niveles en las pacientes en estadio II (Figura 2).

Los valores falsos positivos para el diagnóstico de cáncer de páncreas correspondieron principalmente a pacientes con otras neoplasias, tanto de la encrucijada pancreatobiliar como de otros sitios gastrointestinales. Por tanto, aún y cuando el marcador no es específico para cáncer de páncreas, la demostración de niveles

elevados sugieren malignidad; sólo tres pacientes en el grupo de enfermedades pancreatobiliares benignas presentaron niveles de CA 19-9 mayores a 100 U/ml.

CONCLUSIONES

Los niveles séricos de testosterona, así como de sus metabolitos androstenediona y dihidrotestosterona, no difieren en las mujeres con cáncer de páncreas respecto a grupos controles, por lo que no son útiles para identificar esta neoplasia en pacientes del sexo femenino.

En los cuatro grupos de mujeres evaluadas, los valores de las determinaciones séricas de T, DHT y A son menores que los informados en la literatura para grupos similares de hombres, lo que seguramente refleja diferencias en su producción y/o metabolismo.

La determinación del antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) tiene una sensibilidad de 83 y 64% para la identificación de mujeres con cáncer de páncreas utilizando valores de corte de 37 y 100 U/ml, respectivamente. De estos valores, la mayor especificidad (74%) se alcanzó cortando en 100 U/ml.

Bibliografía

1. Warshaw AL, Fernández-del Castillo C. Pancreatic Carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326:455-465.
2. Villalobos JJ, Vargas F, Villarreal HA, Olivera MA, Anzures ME, Rodríguez L, Boom R, Oiaeta R, Pérez Huacuja R, Santoyo R, Peláez M, Esquivel F, Contreras R. Estudio prolectivo de 10 años de cáncer del aparato digestivo. *Rev Gastroenterol Méx* 1990; 55:17-24.
3. Secretaría de Salud. Anuario Estadístico 1992. México, 1993.
4. Nava AA, Uscanga L, Robles-Díaz G, Villalobos JJ. ¿Se ha incrementado la frecuencia del cáncer del aparato digestivo (AD) en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" (INNSZ)? *Rev Gastroenterol Mex* 1990; 55:357.
5. MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, et al. Coffe and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981;304:630-3.
6. Carbone D. Smoking and cancer. *Am J Med* 1992; 93(Suppl 1A):13S-17S.
7. Rivenson A, Hoffmann D, Prokopczyk B, et al. Induction of lung and exocrine pancreas tumors in F344 rats by tobacco-specific and areca derived N-nitrosamines. *Cancer Res* 1988; 48:6912-6917.
8. Parviz G, Simard A, Baillargeon J. Tobacco, alcohol, and cofee and cancer of the pancreas. A population based study in Quebec, Canada. *Cancer* 1991; 67:2664-2670.
9. Gordis L. Consumption of methylxanthine-containing beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Lett* 1990; 52:1-12.
10. Wynder E, Hall N, Polansky M. Epidemiology of cofee and pancreatic cancer. *Cancer Res* 1983; 43:3900.
11. Gold EB, Gordis L, Diener MD, et al. Diet and risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer* 1985; 55:460-467.
12. Burch GE, Ansari A. Chronic alcoholism and carcinoma of the pancreas: A correlative hypothesis. *Arch Int Med* 1968; 122:72-75
13. Heuchl, Kvale G, Jacobsen BK, et al. Use of alcohol, tobacco and cofee and risk of pancretic cancer. *Br J Cancer* 1983; 48:637-643.

14. Hinds MW, Kolonel LN, Lee J, Hirohata T. Associations between cancer incidence and alcohol/cigarette consumption among five ethnic groups in Hawai. *Br J Cancer* 1980; 41:929-940.
15. Weisburger JH, Wynder EL. Dietary fat intake and cancer. *Hematology/Oncology Clin of N Am* 1991; 5:7-23.
16. Dorgan JF, Schtzkin A. Antioxidant micronutrients in cancer prevention. *Hematology/Oncology Clin of N Am* 1991; 5:43-68.
17. Birt DF. Dietary fat and experimental carcinogenesis: A summary of recent in vivo studies. *Adv Exp Med Biol* 1986; 206:69-83.
18. Rogers AE, Longnecker MP. Dietary and nutritional influences on cancer: A review of epidemiologic and experimental data. *Pathol Rev* 1989; X215-245.
19. Girard RM, Dubé S, Archambault AP. Hereditary pancreatitis: report of an affected Canadian kindred and review of the disease. *Can Med Assoc J* 1981; 125:576-580.
20. Chari ST, Mohan V, Pitchumoni CS, et al. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: An epidemiological study. *Pancreas* 1994; 9:62-66.
21. Robles-Díaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernández-del-Castillo C. Chronic Pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990; 5:479-483.
22. Palmer Smith J, Solomon TE, Bagheri S, Kramer S. Cholecystokinin stimulates growth of human pancreatic adenocarcinoma SW-1990. *Dig Dis Sci* 1990; 35:1377-1384.
23. Lin RS, Kessler II. A multifactorial model for pancreatic cancer in men. *JAMA* 1981; 245:147-152.
24. Cubilla AL, Fitzgerald PJ. Cancer of the pancreas (non-endocrine): a suggested morphologic classification. *Sem Onc* 1979; 6:285-297.
25. Brennan MF, Kinsella T, Friedman M. Cancer of the Pancreas. In *Cancer Principles and practice of oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SS. Eds. 3rd Ed. W.B. Saunders, 1989; p800-835.
26. Gotoh M, Monden M, Sakon M, et al. Intraoperative Irradiation in resected carcinoma of the pancreas and portal vein. *Arch Surg* 1992; 127:1213-1215.
27. Ishikawa O, Ohigashi H, Imaoka S, et al. Preoperative indications for extended pancreatectomy for locally advanced pancreas cancer involving the portal vein. *Ann Surg* 1992; 215:231-236.

28. Van den Bosch R, Van der Schelling G, Kinkenbijl JHG, et al. Guidelines for the application of surgery and endoprosthesis in the palliation of obstructive jaundice in advanced cancer of the pancreas. *Ann Surg* 1994; 219:18-24.
29. Wade TP, Neuberger TJ, Swope TJ, et al. Pancreatic cancer palliation: Using tumor stage to select appropriate operation. *Am J Surg* 1994; 167:208-213.
30. Rajman I, Levin B. Exocrin tumors of the pancreas. In: *The pancreas. Biology, pathology, and disease.* Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA., Eds. 2nd Edition. Raven Press, 1993.
31. Cancer of the Pancreas Task Force. Staging of cancer of the pancreas. *Cancer* 1981; 47:1631-1637.
32. Weingarten L, Gelb AM, Fischer MG. Dilemma of pancreatic ductal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1979; 71:473-476.
33. Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC, et al. The value of diagnostic aids in detecting pancreas cancer. *Cancer* 1978; 41:868-879.
34. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of pancreatic carcinoma: Imaging techniques and tumor markers. *Pancreas* 1992; 7:66-86.
35. Wang T-H, Lin J-T, Chen D-S, et al. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9. *Pancreas* 1986; 1:219-223.
36. DelMaschio A, Vanzulli A, Sironi S, et al. Pancreatic cancer versus chronic pancreatitis: Diagnosis with CA 19-9 assessment, US, CT, and CT-guided fine needle biopsy. *Radiology* 1991; 178:95-99.
37. Iishi H, Yamamura H, Tatsuta M, et al. Value of ultrasonographic examination combined with measurement of serum tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer of less than 3 cm in diameter. *Cancer* 1986; 57:1947-1951.
38. Mackie CR, Cooper MJ, Lewis MB, Moossa AR. Non-operative differentiation between pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *Ann Surg* 1979; xx: 480-487.
39. Itai Y, Araki T, Tasaka A, Maruyama M. Computed tomographic appearance of resectable pancreatic carcinoma. *Radiology* 1982; 143:719-726.
40. Freeny PC. Radiology of the pancreas: two decades of progress in imaging and intervention. *AJR* 1988; 150:975-981.

41. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Traveson LW. Pancreatic ductal adenocarcinoma: Diagnosis and staging with dynamic CT. *Radiology* 1988; 166:125-133.
42. Jafri SZH, Aisen AM, Glazer GM, Weiss CA. Comparison of CT and angiography in assessing resectability of pancreatic carcinoma. *AJR* 1984; 142:525-529.
43. Van Dyke JA, Stanley RJ, Berland LL. Pancreatic Imaging. *Ann Int Med* 1985; 102:212-217.
44. Smith FW, Reid A, Hutchinson JMS, Mallard JR. Nuclear magnetic resonance imaging of the pancreas. *Radiology* 1982; 142:677-680.
45. Stark DD, Moss AA, Goldberg HI, Davis PL, Federle MP. Magnetic resonance and CT of the normal and diseased pancreas: A comparative study. *Radiology* 1984; 150:153-162.
46. Semelka RC, Ascher SM. MR imaging of the pancreas. *Radiology* 1993; 188:593-602.
47. Vellet AD, Romano W, Bach DB, et al. Adenocarcinoma of the pancreatic ducts: Comparative evaluation with CT and MR imaging at T1. *Radiology* 1992; 183:87-95.
48. Mukai H, Nakajima M, Yasuda K, Mizuno S, Kawai K. Evaluation of endoscopic ultrasonography in the preoperative staging of carcinoma of the ampulla of Vater and common bile duct. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:676-683.
49. Kaufman AR, Sivak MV Jr. Endoscopic ultrasonography in the differential diagnosis of pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:214-219.
50. Rosch T, Lorenz R, Braig C, et al. Endoscopic ultrasound in pancreatic tumor diagnosis. *Gastrointest Endosc* 1991; 37:347-52.
51. Rosch T, Braig C, Gain T, et al. Staging of pancreatic and ampullary carcinoma by endoscopic ultrasonography. *Gastroenterology* 1992; 102:188-9.
52. Vilmann P, Jacobsen GK, Henriksen FW, Hancke S. Endoscopic ultrasonography with guided fine needle aspiration biopsy in pancreatic disease. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:172-3.
53. Sawada Y, Gonda H, Hayashida Y. Combined use of brushing cytology and endoscopic retrograde pancreatography for the early detection of pancreatic cancer. *Acta Cytol* 1989;33:870-874.

- 54.- Yasuda K, Mizuno S, Haya K, et al. Diagnosis and treatment of biliopancreatic diseases under direct visualization using a new instrument for peroral cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1989; 35:178 (A).
55. Freeny PC, Ball TJ. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and percutaneous transhepatic cholangiography (PTC) in the evaluation of suspected pancreatic carcinoma: Diagnostic limitations and contemporary roles. *Cancer* 1981; 47:1666-1678.
56. Gilinsky NH, Bornman PC, Girdwood AH, Marks IN. Diagnostic yield of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in carcinoma of the pancreas. *Br J Surg* 1986; 73:539-543.
57. Yao CZ, Poston GJ, Ishizuka J, et al. Radioimmunoimaging of xenograft pancreatic cancer with ¹³¹I-monoclonal antibody P2. *Pancreas* 1993; 8:289-294.
58. Fernández-del Castillo C, Warshaw AL. Diagnosis and preoperative evaluation of pancreatic cancer with implications for management. *Gastroent Clin of NA* 1983; 19:915-934.
59. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU. Laparoscopy in staging and planning of therapy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1986; 151:76-80.
60. Rodríguez J, Kasberg C, Nipper M, et al. CT-guided needle biopsy of the pancreas: A retrospective analysis of diagnostic accuracy. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1610-1613.
61. Carter DC. Cancer of the head of the pancreas or chronic pancreatitis? A diagnostic dilemma. *Surgery* 1992; 111:602-603.
62. Cameron JL, Crist DW, Sitzmann JV, et al. Factors influencing survival after pancreaticoduodenectomy for pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991; 161:120-125.
63. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al. Collective review of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203:77-81.
64. Trede M, Schwall G, Saeger H-D. Survival after pancreatoduodenectomy: 118 consecutive resections without an operative mortality. *Ann Surg* 1990; 21:447-458.
65. Braasch JW, Deziel DJ, Rossi RL, et al. Pyloric and gastric preserving pancreatic resection: Experience with 87 patients. *Ann Surg* 1986; 204:411-418.
66. Warshaw AL, Swanson RS. Pancreatic cancer in 1988: Possibilities and probabilities. *Ann Surg* 1988; 208:541-553.

67. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, DenBesten L, Longmire WP. Decreased morbidity and mortality after pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 1986; 151:141-149.
68. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL. Improved hospital morbidity, mortality, and survival after the Whipple procedure. *Ann Surg* 1987; 206:358-365.
69. Andrén-Sandberg A, Ihse I. Factors influencing survival after total pancreatectomy in patients with pancreatic cancer. *Ann Surg* 1983; 198:605-610.
70. Evans DB, Rich TA, Byrd DR, et al. Preoperative chemoradiation and pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *Arch Surg* 1992; 127:1335-1339.
71. Sirinek KR, Aust JB. Pancreatic cancer: continuing diagnostic and therapeutic dilemma. *Surg Clin North Am* 1986; 66:757-7.
72. Frakes JT, Johanson JH, Stake JJ. Optimal timing for stent replacement in malignant biliary tract obstruction. *Gastrointest Endosc* 1993; 39:164-7.
73. Carr-Locke DL, Connors PJ, Cotton PB, et al. Interim results of a multicenter randomized trial: Wallstent biliary endoprosthesis versus plastic stents. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:248(A).
74. Yoshioka T, Sakaguchi H, Yoshimura H, et al. Expandable metallic biliary endoprostheses: preliminary clinical evaluation. *Radiology* 1990; 177:253-7.
75. Cremer M, Devire J, Sugai B, Baize M. Expandable biliary metal stents for malignancies: endoscopic insertion and diathermic cleansing for tumor ingrowth. *Gastrointest Endosc* 1990; 6:451-7.
76. Glaser M, Laurence BH, Cameron FG. Relief of tumorous obstruction of a metal biliary stent with palliative intraluminal iridium-192 therapy. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:496-8.
77. Sievert CE, Silvies SE, Vennes JA, et al. Comparison of covered vs uncovered wire stent in the canine biliary tract. *Gastrointest Endosc* 1992; 38:262(A).
78. Sarr MG, Cameron JL. Surgical management of unresectable carcinoma of the pancreas. *Surgery* 1982; 91:123-133.
79. Zimmerman SE, Smith FP, Schein PS. Chemotherapy of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1981; 47:1724-1728.
80. Schein PS. The role of chemotherapy in the management of gastric and pancreatic carcinomas. *Semin Oncol* 1985; 12(S6):49-60.

81. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 59:2006-2010.
82. Tepper JE. Combined radiotherapy and chemotherapy in the treatment of gastrointestinal malignancies.
83. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: A randomized comparison of High dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 5-Fluorouracil), and high dose radiation + 5-Fluorouracil. *Cancer* 1981; 48:1705-1710.
84. Moertrel CG, Gunderson LL, Mailliard JA, et al. Early evaluation of combined fluorouracil and leucovorin as a radiation enhancer for locally unresectable, residual, or recurrent gastrointestinal carcinoma. *J Clin Oncol* 1994; 12:21-27.
85. Lhoste EF, Roebuck BD, Stern JE, Longnecker DS. Effect of orchietomy and testosterone on the early stages of azaserine-induced pancreatic carcinogenesis in the rat. *Pancreas* 1987; 2:38-43.
86. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Oestrogen receptor proteins in malignant and fetal pancreas. *Br Med J* 1981; 283:751-3.
87. Iqbal MJ, Greenway B, Wilkinson ML, et al. Sex-steroid enzymes, aromatase and 5-alfareductase in the pancreas: A comparison of normal adult, foetal and malignant tissue. *Medical Science* 1983; 65:71-75.
88. Wong A, Chan A. Survival benefit of Tamoxifen therapy in adenocarcinoma of pancreas. A case control study. *Cancer* 1993; 71:200-2203.
89. Geer RJ, Brennan MF. Prognostic indicators for survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *Am J Surg* 1993; 165:68-73.
90. Tyler DS, Evans DB. Reoperative pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1994; 219:211-221.
91. Sell S. Cancer markers of the 1990s: Comparison of the new generation of markers defined by monoclonal antibodies and oncogene probes to prototypic markers. *Clin Lab Med* 1990; 10:1-37.
92. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Int Med* 1991; 115:623-38.
93. Risio M. Histology, histochemistry, tumor and serum markers in gastrointestinal tract cancer. *Curr Opin Oncol* 1992; 4:714-27.
94. Hohenberger P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal

- metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219:135-43.
95. Ward U, Primrose JN, Finan PJ, et al. The use of tumor markers CEA, CA 195 and CA-242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Surg* 1993; 67:1132-5.
 96. Taketa K. a-fetoprotein: Reevaluation in hepatology. *Hepatology* 1990; 12:1420-32.
 97. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, et al. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumor markers CEA, CA 50, and CA 242 in pancreatic cancer; results from a prospective study. *Br J Cancer* 1993; 67:852-5.
 98. Pasquali C, Sperti C, D'Andrea A, et al. Evaluation of carbohydrate antigens 19-9 and 12-5 in patients with pancreatic cancer. *Pancreas* 1987; 2:34-7.
 99. Benini L, Cavallini G, Zordan D, Rizzotti P, Rigo L, Brocco G, Perobelli L, Zanchetta M, Pederzoli P, Scuro LA. A clinical evaluation of monoclonal (CA19-9, CA50, CA12-5) and polyclonal (CEA, TPA) antibody-defined antigens for the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 1988; 3:61-6.
 100. Haglund C. Tumor marker antigen CA 125 in pancreatic cancer: A comparison with CA 19-9 and CEA. *Br J Cancer* 1986; 54:897-901.
 101. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumor marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991; 63:636-40.
 102. Röthlin MA, Joller H, Largiadèr F. CA 242 is a new tumor marker for pancreatic cancer. *Cancer* 1993; 71:701-7.
 103. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, et al. Clinical evaluation of a new serum tumor marker CA 242 in pancreatic carcinoma. *Br J Cancer* 1992; 65:731-4.
 104. Von Rosen A, Linder S, Harmenberg U, Pegert S. Serum levels of CA 19-9 and CA 50 in relation to lewis blood status on patients with malignant and benign pancreatic disease. *Pancreas* 1993; 8:160-5.
 105. Satake K, Chung Y-S, Yokomatsu H, et al. Various tumor markers for small pancreatic cancer with special reference to the present status of pancreatic cancer in Japan and our experience over the past 2 years. *Pancreas* 1991; 6:234-41.
 106. Fabris C, Malesci A, Basso D, Bonato C, Del Favero G, Tacconi M, Meggiato T, Fogar P, Panozzo MP, Ferrara C, Scalon P, Naccarato R. Serum DU-PAN-2 in the differential diagnosis of pancreatic cancer: Influence of jaundice and liver function. *Br J Cancer* 1991; 63:451-3.

107. Hayakawa T, Takaharu K, Shibata T, Hamano H, Kitagawa M, Sakai Y, Ono H. Sensitive tumor markers for detecting pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61:1827-31.
108. Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Fernández-del Castillo C, et al. Serum testosterone: dihydrotestosterone ratio and CA 19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 1991; 86:591-4.
109. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar S. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA19-9) in sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985; 56:277-83.
110. Wang T-H, Lin J-T, Chen D-S, Sheu J-C, Sung J-L. Noninvasive diagnosis of advanced pancreatic cancer by real time ultrasonography, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 19-9. *Pancreas* 1986; 1:219-23.
111. Steinberg W, Gelfand R, Anderson KK, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA19-9 and carcinoembryonic antigen assay in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90:346-9.
112. Mackie CR, Bowie J, Cooper MJ, Lewis MH, Moossa AR. Ultrasonography and tumor associated antigens. The concept of combining noninvasive tests in the screening for pancreatic cancer. *Arch Surg* 1979; 114:889-92.
113. Safi F, Roscher R, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer H-P, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis. Serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987; 2:398-403.
114. Piantino P, Andriulli A, Gindro T, Pecchio F, Masoero G, Cavallini G, Naccarato R, Dobrilla G. CA 19-9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:436-39.
115. Malesci A, Montorsi M, Mariani A, Santambrogio R, Bonato C, Bissi O, Tacconi M, Wizemann G, Spina G. Clinical utility of serum CA 19-9 test for diagnosis pancreatic carcinoma in symptomatic patients: A prospective study. *Pancreas* 1992; 7:497-502.
116. Goldrosen MH, Dasmahapatra K, Jenkins D, Howell JH, Arbuck SG, Moore MC, Douglass HO. Microplate leucocyte adherence inhibition (LAI) assay in pancreatic cancer: Detection of specific antitumor immunity with patients' peripheral blood cells and serum. *Cancer* 1981; 47:1614-19.

117. Parker N, Makin CA, Ching CK, Eccleston D, Taylor OM, Milton JD, Rhodes JM. A new enzyme-linked lectin/mucin antibody sandwich assay (CAM 17.1/WGA) assessed in combination with CA 19-9 and peanut lectin binding assay for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1992; 70:1062-68.
118. Satake K, Chung Y-S, Umeyama K. Serum elastase I levels in pancreatic disease. *Am J Surg* 1982; 144:239-42.
119. Warshaw AL, Lee K-H, Wood WC, Cohen AM. Sensitivity and specificity of serum ribonuclease in the diagnosis of pancreatic cancer. *Am J Surg* 1980; 139:27-31.
120. Chretien PB, Matthews W, Twomley P. Serum ribonucleases in cancer: Relation to tumor histology. *Cancer* 1973; 31:175-9.
121. Podolsky DK, McPhee MS, Alpert E, et al. Galactosyltransferase isoenzyme II in the detection of pancreatic cancer: comparison with radiologic, endoscopic, and serologic tests. *N Engl J Med* 1981; 304:1313-1318.
122. DiMagno EP, Malagelada JR, Moertel CG, Go VLW. Prospective evaluation of the pancreatic secretion of immunoreactive carcinoembryonic antigen, enzyme, and bicarbonate in patients suspected of having pancreatic cancer. *Gastroenterology* 1977; 73:457-61.
123. Carr-Locke DL. Serum and pancreatic juice carcinoembryonic antigen in pancreatic and biliary disease. *Gut* 1980; 21:656-61.
124. Tian F, Appert HE, Myles J, Howard JM. Prognostic value of serum CA 19-9 levels in pancreatic carcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:350-5.
125. Mahvi DM, Meyers WC, Bast RC, et al. Carcinoma of the pancreas. Therapeutic efficacy as defined by serodiagnostic tests utilizing a monoclonal antibody. *Ann Surg* 1985; 202:440-445.
126. Andrén-Sandberg A. Steroid Receptors in Pancreatic Cancer: A Review. In: *Cancer of the bile ducts and pancreas*. Preece PE, Cuschieri A, Rosin RD, Eds. W. B. Saunders Co., 1989.
127. Poussette A, Caiström K, Sköldefors H, Wiking N, Theve NO. Purification and partial characterization of a 17 β -estradiol-binding macromolecule in the human pancreas. *Cancer Res* 1982; 42:633-637.
128. Fekete M, Zalutnai A, Comaru-Schally AM, Scally AV. Membrane receptors for peptides in experimental and human pancreatic cancers. *Pancreas* 1989; 4:521-528.
129. Gustaffson JA, Poussette A. Testosterone binding in rat pancreas. *Biochemistry* 1975; 14:3094-3101.

130. Corbishley TP, Iqbal MJ, Wilkinson ML, Williams R. Androgen receptor in human pancreatic tissue and cell lines. *Cancer* 1986; 57:1992-1995.
131. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R. Low serum testosterone concentration in patients with carcinoma of the pancreas. *Br Med J* 1983; 286:93-95.
132. Fernández-del Castillo C, Díaz-Sánchez V, Varela-Fascientto, et al. Testosterone biotransformation by the isolated perfused canine pancreas. *Pancreas* 1991; 6:104-111.
133. Meijers M, Visser CJT, Klijin JGM, et al. Effects of Orchiectomy, alone or in combination with testosterone, and cyproterone acetate on exocrine pancreatic carcinogenesis in rats and hamsters. *Int J Pancreat* 1992; 11: 137-146.
134. Evers BM, Thompson EB, Townsend CM, et al. Cotrivazol increases glucocorticoid receptor expression and inhibits growth of hamster pancreatic cancer (H2T) in vivo. *Pancreas* 1993; 8:7-14.
135. Szende B, Srkalovic G, Schally AV. et al. Inhibitory effects of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone and somatostatin on pancreatic cancers in hamsters. *Cancer* 1990; 65:2279-2290.
136. Redding TW, Schally AV. Inhibition of growth of pancreatic carcinomas in animal models by analogs of hypothalamic hormones. *Proceed Natl Acad Sci* 1984; 81:248-252.
137. Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Méndez JP, Altamirano A, Wolpert E. Low serum testosterone/dihydrotestosterone ratio in patients with pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987; 2:684-687.
138. Fernández-del Castillo C, Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Altamirano A. Pancreatic cancer and androgen metabolism: high androstenedione and low testosterone serum levels. *Pancreas* 1990; 5:515-518.
139. Abaham GE, Manlimos FS, Garza R. Radioimmunoassay of steroids. In: Abaham GE, ed. *Handbook of radioimmunoassay*. New York: Marcel Dekker, Inc. 1997.

ANEXO 1

ELSA-CA 19-9

CIS bio international

B.P. 32 - F91192 Gif-Sur-Yvette Cedex, France

1. NOMBRE Y USO

ELSA-CA 19-9 es un estuche de un ensayo radioinmunométrico para la determinación cuantitativa de CA 19-9 en suero o plasma humanos.

2. INTRODUCCION

El carbohidrato-antígeno 19-9 (CA 19-9) es una glucoproteína del tipo de las mucinas que se encuentra en la sangre y que posee un epitope de tipo carbohidrato, un pentasacárido Lewis a sialitado, el cual es específicamente reconocido por el anticuerpo monoclonal CA 19-9. Este antígeno se sintetiza por las células pancreáticas y de los conductos biliares normales, y también por el epitelio gástrico, colónico, endometrial y salival.

En sujetos normales se encuentran niveles bajos de CA 19-9. Estos niveles se elevan temporalmente en caso de enfermedades benignas biliodigestivas de tipo inflamatorio.

En patologías neoplásicas, los niveles de CA 19-9 son útiles no sólo para detectar tumores gastrointestinales (adenocarcinomas pancreáticos, gástricos y colorectales), sino también de vías biliares, cistadenocarcinomas mucinosos de ovario y adenocarcinomas uterinos.

Bajo ninguna circunstancia debe de considerarse este exámen como prueba de escrutinio.

Niveles bajos de CA 19-9 no excluyen la presencia de malignidad, de la misma manera que niveles elevados no indican en forma sistemática la presencia de neoplasia.

3. PRINCIPIO

El ensayo ELSA-CA 19-9 es una prueba inmunoradiométrica de fase sólida tipo "sandwich".

El anticuerpo monoclonal recubre la fase sólida de ELSA o está libre y marcado con ¹²⁵I cuando se utiliza como marcador.

Las moléculas de CA 19-9 en los controles o las muestras son atrapadas entre los anticuerpos fijos y los libres. El marcador no unido al antígeno se remueve durante el lavado, por lo que el ELSA retiene solo la combinación de anticuerpo/antígeno/anticuerpo marcado.

La radioactividad fija al ELSA es proporcional a la cantidad de CA 19-9 presente al iniciar la prueba.

4. REACTIVOS

Cada estuche contiene suficientes reactivos para 96 pruebas. La fecha de caducidad se encuentra marcada en la etiqueta externa.

Reactivos	Cantidad	Almacenaje
ELSA: listo para utilizarse. Anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9 recubriendo el ELSA fijo en el fondo del tubo	4 bandejas-paquete de 24 tubos	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad. Los tubos que se saquen de su paquete deben almacenarse en la bolsa plástica que se proporciona
¹²⁵ I anti-CA 19-9: liofilizado. Anticuerpo monoclonal ¹²⁵ I anti-CA 19-9, amortiguador, proteínas animales, preservadores, inmunoglobulinas de ratón no inmunizado. <370 kBq (<10µCi) Reconstituir el contenido del envase con 30ml de agua destilada.	1 envase con 30ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad. A 2-8°C por ocho días después de reconstituirse.
Estándares: listos para usarse. Suero humano, CA 19-9 humano, nitrato de sodio. 0 - 15 - 30 - 60 - 120 - 240 U/ml*.	6 envases de 1 ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad.
Control: listo para usarse. Suero humano, CA 19-9 humano, nitrato de sodio. Valor esperado=40 U/ml*	1 envase de 1 ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad.
Eluente: listo para usarse. Suero humano, nitrato de sodio. Concentración=0U/ml.	1 envase de 1 ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad.
Amortiguador: listo para usarse. Amortiguador, conservadores.	1 envase de 20 ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad.
Bolsas plásticas	1	
Estándar opcional**: listo para usarse. Suero humano, CA 19-9 humano, nitrato de sodio. 400 U/ml*	1 envase de 1 ml	A 2-8°C hasta la fecha de caducidad.

(*) La concentración de CA 19-9 se expresa en unidades/ml (sistema arbitrario basado en una preparación de referencia).

(**) Estándar opcional disponible bajo pedido.

5. PRECAUCIONES

5.1 Medidas básicas de seguridad

Los derivados de tejidos humanos contenidos en los reactivos de este estuche han sido encontrados negativos para HBsAg y anti-HIV con estuches comerciales. Ningún método conocido puede ofrecer seguridad completa de que un derivado de tejido humano no transmitirá el virus de la hepatitis, del SIDA u otras infecciones virales. Por tanto, los derivados de tejidos humanos, incluyendo las muestras de prueba, deben de ser considerados como potencialmente infectantes.

No pipetee con la boca.

No fume, beba líquidos o coma en las áreas en que se utilizan los reactivos o las muestras.

Utilice guantes desechables cuando maneje reactivos o muestras y lávese las manos al terminar.

Evite el salpicar.

Desecha las muestras y descontamine el equipo como si estuviera presente un agente infeccioso. El mejor método de descontaminación es el autoclave durante una hora a 121.5°C.

El nitrato de sodio puede reaccionar con tuberías de plomo o cobre y formar nitruros metálicos altamente explosivos. AL desechar los sobrantes, deje correr el agua para evitar la formación de estos productos.

5.2 Reglas de radioprotección

Este producto radioactivo solo puede ser recibido, comprado, almacenado o utilizado por personas autorizadas o laboratorios que cubran ese requisito. La solución no debe de administrarse a seres humanos o animales.

La compra, almacenaje, uso e intercambio de productos radioactivos están sujetos a las leyes del país respectivo.

El seguimiento de las reglas básicas de radioprotección dará seguridad adecuada.

Resumen de reglas de radioprotección:

Los productos radioactivos deben de almacenarse en su contenedor original y en un lugar apropiado.

Se debe de mantener al día un registro de la entrega y almacenaje de los productos radioactivos.

El manejo de productos radioactivos debe de realizarse en un lugar apropiado con acceso restringido (zona controlada).

No coma, beba, fume o aplique cosméticos in una zona controlada. No pipetee con la boca los productos radioactivos.

Evite el contacto directo con cualquier producto radioactivo utilizando batas y guantes protectores. El equipo de laboratorio y material de vidrio contaminado debe de desecharse para evitar la contaminación cruzada de diversos isótopos.

Cualquier contaminación o pérdida de productos radioactivos debe de manejarse de acuerdo a los procedimientos establecidos.

El desecho de materiales radioactivos debe de realizarse de acuerdo a la ley.

5.3 Precauciones de manejo

No se utilice después de la fecha de caducidad.

No mezcle los reactivos de diferentes lotes.

Evite la contaminación microbiológica de los reactivos o de el agua utilizada para lavado.

Respete los tiempos de incubación y las instrucciones de lavado.

6. RECOLECCION Y PREPARACION DE MUESTRAS

La prueba se realiza directamente en suero o plasma; no deben de utilizarse muestras hemolizadas o hiperlipémicas. Si la prueba se realizará en las primeras 24 horas después de la recolección de la muestra, esta debe mantenerse entre 2 y 8°C. En otros casos, deben de dividirse en alíquotas y congelarse a -20°C hasta la realización de la prueba.

Diluciones

En caso de que se sospechen niveles elevados de CA 19-9, el diluyente que se proporciona en el estuche puede utilizarse. Se recomienda realizar las diluciones en tubos de ensayo desechables.

7. PROCEDIMIENTO DE LA PRUEBA

7.1 Equipo necesario

Se requiere de micropipetas de precisión con puntas desechables con capacidad para 100, 200 y 300µl (±1%). La calibración debe de evaluarse regularmente.

Agua destilada.

Tubos de ensayo desechables.

Mescladora tipo vortex.

Baño de agua o incubadora (37±1°C). Deje el baño de agua descubierto para evitar condensación.

Contador de centelleo gamma calibrado para medir ¹²⁵I.

7.2 Procedimiento de la prueba

Todos los reactivos deben de llevarse a la temperatura ambiente (18-25°C) por lo menos 30 minutos antes de ser utilizados. La colocación de los reactivos en los tubos de ELSA también se realiza a temperatura ambiente (18-25°C).

Verifique la temperatura del baño de agua o incubadora (37±1°C).

La prueba requiere de los siguientes grupos de tubos:

- Grupo de estándar 0 para la determinación de unión no específica.
- Grupos de controles para estandarizar la curva.
- Grupo control.
- Grupos de muestras problema.
- Se recomienda que la prueba se realice por triplicado para los estándares y por duplicado para las muestras problema.

El orden de adición de los reactivos debe de observarse de manera estricta:

- Coloque 200 μ l de sol. amortiguadora en todos los tubos de ELSA.
- Añada 100 μ l de los estándares, controles o muestras problema en los tubos correspondientes.
- Mezcle cada tubo gentilmente con un mezclador de tipo vórtex.
- Incube durante 3 hs \pm 5 minutos a 37 \pm 1 $^{\circ}$ C.

Lave el ELSA de la siguiente manera:

- Aspire el contenido de los tubos de ELSA tanto como sea posible. Añada 3.0 ml de agua destilada a cada tubo y vacíelos nuevamente.
- Repita el procedimiento en dos ocasiones.
- Para obtener resultados confiables y reproducibles, los diferentes pasos de lavado deben de realizarse correctamente: todo lo posible de las soluciones de incubación y lavado debe de ser removido. Si se utiliza aspiración manual, la punta del instrumento debe de colocarse justo en el borde del fondo del tubo de ELSA.

Añada 300 μ l del anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9 marcado con 125 I a todos los tubos.

Mezcle gentilmente con un agitador tipo vórtex.

Incube durante 3 horas \pm 5 minutos a temperatura ambiente (18-25 $^{\circ}$ C). Esta segunda incubación puede prolongarse de 16 a 24 horas, lo que logra una curva estándar con mayor fijación del anticuerpo radiactivo.

Lave los tubos de ELSA como ya se describió.

Mida la radiactividad restante fija a la ELSA con un contador de centelleo gamma calibrado para medir 125 I.

8. CONTROL DE CALIDAD

Una buena práctica de laboratorio requiere que muestras de control de calidad se utilicen con cada serie de pruebas para verificar la calidad de los resultados obtenidos. Todas las muestras deben de tratarse de manera idéntica, evaluando los resultados mediante las técnicas estadísticas apropiadas.

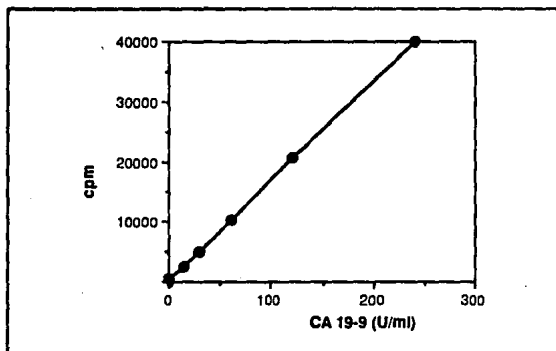
9. RESULTADOS

Para cada grupo de tubos, calcule la media de las cuentas después de restar la radiación de fondo. Dibuje una curva estándar graficando las cuentas por millón del estándar contra sus concentraciones.

Lea los valores de las muestras directamente de la curva estándar, corrigiendo para la dilución si es necesario.

Curva estándar típica: estos datos no deben de sustituir a los obtenidos en su laboratorio.

Grupos de tubos	Media (cpm)	Concentración (U/ml)
Estándard 0	448	0
Estándard 1	2557	15
Estándard 2	5095	30
Estándard 3	10346	60
Estándard 4	20870	120
Estándard 5	39971	240
Control	6873	40
Muestra 1	3199	19
Muestra 2	24257	140



10. LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Las muestras hemolizadas, lipémicas, que contienen fibrina o muestran turbidez pueden dar resultados equivocados.

No trate de extrapolar valores mas allá de los estándares. Diluya las muestras y repita la prueba.

11. VALORES ESPERADOS

Los valores que se presenan a continuación son dados como indicación y se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango de valores normales. En un estudio en que se midió CA 19-9 en 260 sujetos aparentemente sanos de ambos sexos mostró un 99% de valores por debajo de 37 U/ml.

12. CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE LA PRUEBA

12.1 Imprecisión

Se ha evaluado utilizando dos muestras con diferentes concentraciones. Fueron evaluadas 30 veces en la misma serie de prueba o por duplicado en 10 series diferentes de ensayos.

Muestra	Media (U/MI)	Coefficiente de variación intraensayo (%)	Coefficiente de variación interensayo (%)
1	32.5	4.6	5.3
2	135.8	3.6	4.2

12.2 Pruebas de recuperación

Se han añadido cantidades conocidas de CA 19-9 a suero humano. Los porcentajes de recuperación de CA 19-9 en las muestras varía del 90 al 110%.

12.3 Pruebas de dilución

Se diluyeron 10 muestras con altos contenidos de CA 19-9. Los porcentajes de recuperación variaron del 90 al 110%.

12.4 Especificidad

Los anticuerpos utilizados en esta prueba no muestran reacción cruzada con otros marcadores tumorales conocidos (ACE, CA 15-3, CA 125).

12.5 Límites de detección

Los límites de detección se definen como las cantidades detectables más pequeñas diferentes a 0 con una probabilidad del 95%. Se ha encontrado de 1.5 U/ml.

Tubos	Amortiguador	Estándar Control Muestra μ l	Mezcle	Anti-Ca 19-9 125l μ l	Mezcle	
Estándar	200	100	Incube 3 horas a 37°C	300	Incube 3 o 16-24 horas a 18-25°C	Cuenta
Control o muestra	200	100		Lave 3 veces		

Bibliografía

Bechtel B, Wand AJ, Wroblewski K, et al. Conformational analysis of the tumor-associated carbohydrate antigen 19-9 and its Le a blood group antigen component as related to the specificity of monoclonal antibody CA 19-9. *J Biol Chem* 1990; 265:2028-37.

Beretta E, Malesci A, Zerbi A, et al. serum CA 19-9 in the postsurgical follow-up of patients with pancreatic cancer. *Cancer* 1987; 60:2428-31.

Frebourg R, Bercoff E, Manchon N, et al. The evaluation of CA 19-9 antigen level on the early detection of pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 62:2287-90.

Hansson GC, Zopf D. Biosynthesis of the cancer-associated sialyl-Le a antigen. *J Biol Chem* 1985; 260: 9388-92.

Herlyn M, Sears MF, Steplewski Z, et al. Monoclonal antibody detection of a circulating tumor-associated antigen. Presence of antigen in sera of patients with colorectal, gastric and pancreatic carcinomas. *J Clin Immunol* 1982; 2:135-40.

Klug TL, Ledonne NC, Greber TF, et al. Purification and composition of a novel gastrointestinal tumor-associated glycoprotein expressing sialylated lacto-N-fucopentaose II (CA 19-9). *Cancer Res* 1988; 48:1505-11.

Koprowski H, Herlyn M, Steplewski Z, et al. Specific antigen in serum of patients with colon carcinoma. *Sci* 1981; 212:53-5.

Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5:957-72.

Safi F, Roscher R, Beger HG. Tumor markers in pancreatic cancer. Sensitivity and specificity of CA 19-9. *Hepatogastroenterol* 1989; 36:419-23.

Steinberg W. The clinical utility of the Ca 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.