

11215
8
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Instituto Nacional de la Nutrición
"SALVADOR ZUBIRAN"

**Relación Testosterona/Dihidrotestosterona
(T/DHT), Testosterona/Androstendiona
(T/A) y CA 19-9 en el Diagnóstico del Cáncer
de Páncreas**

**TESIS DE POST-GRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGIA
P R E S E N T A
Dr. Miguel Morales Arámbula**

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1992



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.

Índice de Contenido

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
<i>Cáncer de Páncreas</i>	2
<i>Epidemiología</i>	2
<i>Etiología</i>	3
<i>Clasificación</i>	4
<i>Características Patológicas</i>	5
<i>Estadificación</i>	6
<i>Manifestaciones Clínicas</i>	7
<i>Diagnóstico</i>	8
<i>Laboratorio</i>	9
<i>Estudios de Imagen</i>	9

TRATAMIENTO	13
<i>Cirugía</i>	13
<i>Quimioterapia</i>	15
<i>Radioterapia</i>	16
<i>Terapia Endócrina</i>	18
PRONÓSTICO	19
MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS	20
<i>Antígenos Relacionados al Tumor</i>	20
<i>Determinación de las Actividades Enzimáticas</i>	22
<i>Determinaciones de Proteínas Oncofetales y Hormonas</i>	23
ANDRÓGENOS Y PÁNCREAS	26
OBJETIVO	30
MATERIAL Y MÉTODOS	31
<i>Pacientes</i>	31
<i>Métodos</i>	32

RESULTADOS	33
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	41
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

Se determinaron las relaciones de testosterona/dihidrotestosterona (T/DHT), testosterona/androstendiona (T/A) y del antígeno CA 19-9 en 21 pacientes masculinos con cáncer de páncreas y en 62 controles con otras neoplasias gastrointestinales o enfermedades benignas pancreatobiliares.

La especificidad de la relación T/DHT fue de 98%, significativamente mayor que la relación T/A (82%) y que la especificidad del antígeno CA 19-9 a un punto de corte de 37 U/ml (61%), y a 100 U/ml (79%).

La sensibilidad de la relación T/A fue de 65%, de la relación T/DHT fue de 67%, y del CA 19-9, 71 y 90% al mayor y menor punto de corte respectivamente. Los resultados falsos negativos de la relación T/DHT se encontraron predominantemente en los casos de cáncer pancreático avanzado, mientras que todos los pacientes con tumores en estadio I tuvieron relaciones de T/DHT y T/A anormalmente bajas.

Estos resultados sugieren que la relación T/DHT es un marcador útil para cáncer de páncreas en pacientes masculinos. Además, todos los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron positivo alguna de las siguientes Pruebas: T/DHT, CA 19-9 o ambas (sensibilidad de 100%).

La utilidad observada de la relación T/DHT en el diagnóstico diferencial de pacientes con estadios tempranos de la enfermedad deberá ser confirmada en un mayor número de casos.

INTRODUCCIÓN

Cáncer de Páncreas

El carcinoma de páncreas es una neoplasia que se desarrolla en forma silenciosa, fatal a corto plazo y que en la mayoría de los casos se diagnóstica en forma tardía. En las últimas décadas ha aumentado su incidencia hasta siete veces sin que hasta el momento las nuevas modalidades terapéuticas y diagnósticas hayan logrado modificar la sobrevivencia de los pacientes en forma significativa.

Epidemiología

El cáncer de páncreas es responsable de más de 20,000 muertes por año en los Estados Unidos de Norteamérica y ocupa el quinto lugar como causa de muerte en ese país, superado sólo por el cáncer de pulmón, colon, mama y próstata; internacionalmente ocupa el 5° ó 6° lugar en hombres y el 6° ó 7° en mujeres (1). Dentro de las neoplasias del aparato digestivo ocupa el segundo lugar en los Estados Unidos de Norteamérica, el tercero en Francia y, en un estudio realizado en cinco instituciones hospitalarias de la Ciudad de México ocupó el cuarto sitio (2). En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán durante 1988 y 1989 ocupó el tercer lugar en frecuencia con 50 casos, superado por el cáncer gástrico y colorrectal (3).

La incidencia del cáncer de páncreas se ha incrementado a nivel mundial en las últimas décadas, siendo actualmente en los países occidentales de 10 por 100 mil hab/año (1). En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán la frecuencia por 1,000 egresos se incrementó de 3.12 durante el período de 1981-1983 a 7.49 durante 1984-1986 (4).

Los negros en los Estados Unidos de Norteamérica, los nativos de Hawái y los Maoris en Nueva Zelanda son grupos con mayor incidencia de cáncer de páncreas (5).

Es más frecuente en los hombres que en las mujeres (con una relación de 1.5:1 a 2:1 en la mayoría de las series) con excepción de los indios en Nuevo México (0.5:1). La incidencia del cáncer de páncreas se incrementa con la edad, siendo de 2/100,000 hab. en el grupo de 40-44 años a 100/100,000 hab. en el grupo de 80-84 años. La edad promedio de presentación es de 69 años para ambos sexos (5).

Etiología

Se han sugerido algunos factores etiológicos para explicar el reciente incremento en la frecuencia del carcinoma de páncreas. Parece tener una mayor prevalencia entre personas de grupos socio-económicos bajos, pero esta asociación es mucho menor que la encontrada en cáncer de mama y pulmón. Algunos factores dietéticos se han asociado al cáncer de páncreas en estudios aislados, como el consumo de harinas refinadas, grasas o carne; también se ha sugerido que la ingestión de frutas y vegetales crudos pueden tener un efecto protector, probablemente por su alto contenido en fibra y vitaminas A, C y E (5, 8).

Un estudio mostró una correlación positiva entre el consumo de café y cáncer de páncreas; sin embargo, el grupo control (que comprendía pacientes con otras enfermedades gastrointestinales, algunos con enfermedad ulcerosa péptica) tenía un promedio de ingestión de café mucho menor que la población general (6). Además, existen otros estudios en los que no se ha confirmado esta asociación (7, 8). Varios estudios han mostrado una débil correlación o ninguna entre el consumo de alcohol y el cáncer de páncreas (5, 9).

Aunque la relación entre el tabaquismo y el cáncer de páncreas es menor que la encontrada en cáncer de

pulmón y vejiga, y aún con la pancreatitis crónica, es el factor más claramente establecido, demostrando que el tabaquismo intenso incrementa de 2 a 3 veces el riesgo de cáncer de páncreas (5).

Aunque se ha sugerido una frecuencia incrementada de cáncer de páncreas en pacientes con pancreatitis crónica, esta no ha sido identificada como un factor de riesgo importante. Algunos estudios han mostrado que casi el 15% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen historia de diabetes mellitus; pero en la mayoría, el inicio de la diabetes clínicamente no fue mayor de 3 meses previos al diagnóstico de cáncer de páncreas; esto sugiere que el carcinoma pudo ser el causante de la insuficiencia pancreática endocrina. La exposición prolongada a ciertas sustancias industriales (solventes, derivados del petróleo, benzidina, nitrosaminas y azaserina) puede incrementar el riesgo de adquirir cáncer de páncreas. Algunas de estas sustancias han demostrado ser cancerígenas en animales de experimentación.

Clasificación

Los tumores pancreáticos pueden originarse tanto de células endocrinas o exocrinas, así como del tejido de soporte.

Los tumores endocrinos se clasifican de acuerdo a las hormonas que producen, por ejemplo: Insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, adenomas inactivos, etc.

Los tumores exocrinos se clasifican de acuerdo a las células de origen. Así, los tumores benignos de las células acinares son el adenoma y el cistadenoma; y los malignos son el adenocarcinoma y el cistadenocarcinoma. Los originados en las células ductales son el adenoma, cistadenoma, pólipos o papilomas, entre los benignos; y el carcinoma de células ductales, cistadenocarcinoma, carcinoma de células gigantes, carcinoma adenoescamoso, adenocarcinoma microglandular, carcinoma mucinoso y el carcinoma quístico papilar entre

los malignos. Entre los tumores benignos originados del tejido conectivo están por ejemplo el lipoma, leiomioma, hemangioma y linfangioma; y entre los malignos se encuentran el liposarcoma, leiomosarcoma, hemangiosarcoma, linfangiosarcoma y fibrosarcoma.

Características Patológicas

Casi todos los tumores pancreáticos son sólidos y escirrosos. Aún cuando pueden encontrarse pseudoquistes o quistes de retención, los cambios quísticos dentro del tumor son excepcionales.

Aproximadamente 95% de las neoplasias pancreáticas provienen de la porción exocrina y se originan del epitelio ductal (80%), de las células acinares (13%), del tejido conectivo o de depósitos linfáticos (2%). De estas, sólo el 2% son benignas, mientras que la mayoría de los tumores provenientes de la porción endocrina son benignos (65).

Los carcinomas del páncreas usualmente provienen de la parte proximal de la glándula (cabeza, cuello y proceso uncinado), mientras que solo el 20% de los carcinomas aparecen en el cuerpo y 5 al 10% en la cola del páncreas.

Debido a que la mayoría de los tumores pancreáticos tienen origen ductal, la obstrucción de los conductos es un hallazgo frecuente. La invasión duodenal con obstrucción parcial o completa acontece en el 25% de los cánceres de la cabeza. No es raro que los tumores pancreáticos invadan y obstruyan las venas porta y mesentérica superior. Los tumores de la porción distal son usualmente grandes al momento del diagnóstico (5-10 cm.) y pueden causar obstrucción de la vena esplénica.

Menos del 20% de los pacientes tienen enfermedad localizada al páncreas al momento del diagnóstico, mientras que el 40% presenta enfermedad localmente avanzada y más del 40% enfermedad metastásica. La

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

diseminación del tumor principalmente es por extensión directa: por canales vasculares y linfáticos y por invasión perineural. La tendencia a invadir los tejidos que rodean los vasos mesentéricos adyacentes impiden en muchos casos su extirpación completa. Las metástasis de los carcinomas pancreáticos son frecuentes, siendo más comunes a ganglios linfáticos regionales, hígado, peritoneo y pulmón, pero pueden aparecer casi en cualquier lugar.

Estadificación

En 1981, un grupo de investigadores norteamericano (Cancer of the Pancreas Task Force) publicaron un sistema de estadificación para el carcinoma pancreático basado en la extensión del tumor primario, la invasión a nódulos linfáticos regionales y la presencia de enfermedad metastásica (10). Posteriormente, otros autores han ampliado esta clasificación (quirúrgica o patológica) de acuerdo al tamaño del tumor primario, la localización de los nódulos invadidos y la localización de las metástasis a distancia (11). La clasificación por estadios del carcinoma pancreático de acuerdo al American Joint Committee for Cancer (12) se describe en el Cuadro 1.

Estado I	T1-2	N0	M0
Estado II	T3	N0	M0
Estado III	T1-3	N1	M0
Estado IV	T1-3	N0-1	M1

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

T: Tumor Primario	T0:	No evidencia de tumor primario.
	T1:	Tumor confinado al páncreas
	T1a:	Menor a 2 cm.
	T1b:	Mayor a 2 cm.
	T2:	Extensión directa limitada a duodeno, colédoco o tejidos peripáncreáticos.
N: Nódulos Linfáticos regionales	N0:	Linfáticos regionales no invadidos.
	N1:	Invasión a linfáticos regionales.
M: Metástasis	M0:	No metástasis a distancia.
	M1:	Metástasis a distancia.

Manifestaciones Clínicas

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con cáncer de páncreas son: dolor abdominal (79%), pérdida de peso (76%), y en la mitad de los casos ictericia. Sin embargo, en algunos pacientes los síntomas iniciales pueden ser insidiosos y poco específicos (10). El paciente típico se queja frecuentemente de anorexia, náusea, dolor abdominal y pérdida de peso; lo que hace que el diagnóstico temprano sea difícil y se requiera un alto índice de sospecha por parte del médico para investigar la causa de los síntomas. Se ha informado que más del 77% de los pacientes tienen síntomas por más de 2 meses antes del diagnóstico (10).

El dolor abdominal es más frecuente en epigastrio; si se presenta en el hipocondrio izquierdo podría sugerir que la lesión se encuentra en cuerpo o cola. El dolor es habitualmente intenso, continuo, progresivo y se irradia a la espalda; no guarda relación con las comidas o con la defecación. Se agrava en decúbito supino o cuando la columna se encuentra en hiperextensión (particularmente en cánceres de cuerpo y cola), y el paciente busca alivio flexionando la columna y caderas. La presencia de dolor intenso, frecuentemente sugiere infiltración tumo-

ral al retroperitoneo y al plexo nervioso esplácnico, por lo que es considerado como un signo de Irrescabilidad.

La mayoría de los pacientes han perdido más del 10% de peso al momento del diagnóstico. La causa exacta de la pérdida de peso no se conoce y se ha tratado de explicar por la disminución en la ingesta de alimentos secundaria a anorexia y saciedad temprana o a digestión deficiente por insuficiencia pancreática exocrina. La ictericia se presenta en la mitad de los pacientes, particularmente en las lesiones de la cabeza del páncreas donde se presenta hasta en el 80% de los casos y se asocia a coluria, acolia y prurito (12). Los pacientes también pueden desarrollar síntomas de obstrucción pilórica o duodenal por invasión tumoral, compresión mecánica o por problemas de motilidad por invasión de los nervios espláncicos.

Otras manifestaciones clínicas pueden ser: dolor de espalda intenso, tromboflebitis migratoria, prurito intenso, pancreatitis aguda, trastornos psiquiátricos (particularmente depresión), un inicio súbito de diabetes mellitus o hemorragia gastrointestinal (por invasión duodenal o gástrica) (8).

En la mayoría de los casos el examen físico no es de gran ayuda. Los hallazgos principales son ictericia (58%), hepatomegalia (40%), masa abdominal (24%), vesícula palpable (7%) y esplenomegalia (1%). La ascitis no es frecuente y sugiere invasión hepática o al peritoneo (13).

Diagnóstico

La evaluación de un paciente en quien se sospecha cáncer de páncreas tiene como objetivos:

- 1) establecer el diagnóstico y*
- 2) determinar la extensión de la neoplasia (estadificación)*

Laboratorio:

Muchos pacientes con cáncer de páncreas presentan anemia que puede ser secundaria a deficiencia nutricional o hemorragia gastrointestinal o bien, corresponder a la anemia de las enfermedades crónicas. Frecuentemente podemos encontrar una velocidad de sedimentación globular acelerada o presencia de sangre oculta en heces.

La elevación de fosfatasa alcalina es la alteración bioquímica más frecuente y puede ser secundaria a obstrucción biliar o a la presencia de metástasis hepáticas (13). La hiperbilirrubinemia en los pacientes icterícos tiene predominio de bilirrubina conjugada y frecuentemente es progresiva e intensa.

Un número variable de pacientes tendrán elevación leve de DHL, ASAT, ALAT, glucosa o amilasa sérica (principalmente isoamilasa salival a menos que se presente una pancreatitis asociada) (13, 14).

Estudios de Imagen:

La serie esofagogastroduodenal puede mostrar ensanchamiento del arco duodenal, indentación de la segunda porción del duodeno o desplazamiento anterior del estómago; pero estos hallazgos se encuentran sólo en tumores en estadios avanzados, por lo que no es útil para establecer un diagnóstico temprano (15). El gamagrama pancreático con seleniomertionina no se recomienda como prueba de rutina para cáncer de páncreas por su baja sensibilidad y especificidad (menos del 70%) (14).

El ultrasonido y la tomografía axial computada (TAC) son las dos técnicas de imagen más comunmente utilizadas para diagnosticar y evaluar las neoplasias pancreáticas (16, 17). Se puede visualizar una masa pancreática, pérdida del tejido graso entre el páncreas y otros tejidos retroperitoneales, dilatación de los conductos

biliares o pancreáticos y metástasis hepáticas o retroperitoneales.

La TAC tiene una mejor definición que el ultrasonido, se apoya menos en la experiencia del examinador y en la mayoría de los casos avanzados provee toda la información necesaria para establecer un diagnóstico completo inclusive de estadificación, además guiados por tomografía se puede realizar una biopsia por aspiración percutánea (17-19). Sin embargo, el ultrasonido debido a su bajo costo, ausencia de radiación y fácil disponibilidad es considerado como el procedimiento diagnóstico inicial. Si el ultrasonido no es concluyente el siguiente paso es realizar una tomografía axial computada. La combinación de ambos estudios tiene niveles de sensibilidad y especificidad de más del 90% (17, 18) aunque es muy difícil que detecten tumores menores de 1 a 2 centímetros.

La resonancia magnética de páncreas ha tenido varias dificultades técnicas y no ofrece ventajas importantes sobre la tomografía (22). Si la TAC o el ultrasonido no demuestran una masa pancreática, en presencia de dilatación de las vías biliares o del conducto pancreático, está indicada la realización de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La angiografía puede mostrar desplazamiento de las arcadas pancreáticas, compresión o invasión de la arteria celiaca, esplénica, gastroduodenal o mesentérica superior y oclusión de la vena esplénica (23). La mayoría de los adenocarcinomas pancreáticos son hipovasculares, mientras que los tumores endocrinos son hipervasculares y son fácilmente detectados por una angiografía selectiva. Actualmente, la principal indicación para realizar una angiografía es la evaluación de criterios de invasión a vasos sanguíneos retroperitoneales para decidir resecabilidad y detectar anomalías congénitas vasculares antes de la cirugía.

Las pruebas de estimulación pancreática directas con secretina y colecistoquinina son poco sensibles y específicas para detectar pacientes con cáncer de páncreas.

La colangiografía transhepática sólo puede demostrar obstrucción o compresión del colédoco intrapancreático, sin definir la naturaleza de tal anomalía. Además, el hecho de que no pueda visualizar el conducto pancreático como la CPRE la hace un procedimiento diagnóstico de utilidad limitada, aunque puede ser de ayuda para la colocación de un catéter transhepático para descomprimir las vías biliares (24).

Debido a que con la CPRE se puede visualizar el conducto pancreático, ya que la mayoría de los tumores son de origen ductal, este procedimiento puede descubrir oclusión o estenosis de los conductos pancreáticos causados por tumores pequeños que no son descubiertos por ultrasonido o TAC. En la mayoría de las series se han demostrado sensibilidades del 75 al 96% (15-17, 25). Otros beneficios de la CPRE son: el examen endoscópico del duodeno con la posibilidad de tomar biopsias, el tomar muestras por aspiración o cepillado para estudio citológico (sensibilidad menor al 50%) (26, 27) y en casos avanzados la colocación de una prótesis para descompresión de las vías biliares.

La biopsia por aspiración del páncreas por medio de una aguja fina guiada por ultrasonido o TAC ha sustituido en los últimos años a los procedimientos quirúrgicos para la obtención de tejido para establecer el diagnóstico definitivo, con una menor morbilidad y teniendo un 80 a 90% de sensibilidad y 100% de especificidad (28-30). Este procedimiento es de especial utilidad en pacientes con enfermedad diseminada que no son candidatos a cirugía resectiva o derivativa.

El ultrasonido transendoscópico, desarrollado en años recientes, ha demostrado ser de ayuda para diferenciar enfermedades pancreáticas (31-33) y para la estadificación del carcinoma de páncreas principalmente en la

evaluación de metástasis linfáticas o invasión vascular (34).

Los dos estudios que han mostrado mayor utilidad para estadificación preoperatoria de pacientes con cáncer de páncreas han sido la TAC dinámica y la angiografía selectiva (18, 35). Recientemente, Warshaw y col. han demostrado que la laparoscopia demuestra metástasis peritoneales o de epiplón en 40% de los pacientes en quienes la TAC o la angiografía no demostraron enfermedad metastásica (36). Además, utilizando estos tres métodos fueron capaces de identificar 90% de los cánceres irresecables y, cuando los estudios fueron negativos, 78% de los cánceres de la cabeza del páncreas fueron resecables con cura potencial. Esto representa una mejora importante en la eficiencia de seleccionar pacientes para pancreatoduodenectomía, y permite a la mayoría de los pacientes con tumores irresecables salvarse de una cirugía que no necesitan (35, 36).

Se han utilizado anticuerpos monoclonales o fragmentos de anticuerpos marcados radioactivamente para visualizar una variedad de tumores humanos, entre estos el cáncer de páncreas (83). La técnica ha sido utilizada para detectar tumores pancreáticos avanzados pero un refinamiento posterior podría convertir a la inmunogramagrafía en una nueva herramienta para localizar tumores pancreáticos.

TRATAMIENTO

Cirugía:

Aproximadamente del 20 al 25% de los pacientes con cáncer de páncreas tienen lesiones que son resecables quirúrgicamente y sólo el 10% tiene enfermedad potencialmente curable al momento del diagnóstico (37-41).

Debido a que un buen porcentaje de pacientes con cáncer de páncreas son de edad avanzada se ha recomendado evaluarlos sistemáticamente en busca de factores de riesgo antes de someterlos a cirugía. Esto incluye: evaluación cardiovascular, gasometría, pruebas de función respiratoria, evaluación nutricional y pruebas de función hepática (42).

Varios estudios retrospectivos han sugerido que el realizar drenaje biliar percutáneo transhepático disminuye la mortalidad operatoria en pacientes con ictericia obstructiva (43). Posteriormente, estudios prospectivos al azar no han mostrado beneficio del procedimiento percutáneo en cuanto a mortalidad (44, 45). Mientras que la colocación de prótesis por vía endoscópica, ahora ampliamente disponible, tiene escasas complicaciones y fallas (46-48) y es significativamente útil en el manejo de algunos pacientes.

Si después de tener el diagnóstico y estadificación en un paciente se concluye que existe un tumor confinado al páncreas, la mejor opción de tratamiento es la cirugía. La mayoría de los pacientes van a tener tumores en la cabeza del páncreas y por lo tanto serán candidatos a un procedimiento de Whipple o alguna de sus variantes (pancreatoduodenectomía con preservación del píloro, pancreatectomía total). La elevada morbi-mortalidad asociada a este procedimiento (49, 50) ha sido reducida considerablemente y en la actualidad, grandes series de los Estados Unidos de Norteamérica y Europa informan una mortalidad de menos del 3%, con una disminución

Importante en la frecuencia de complicaciones (51-55). La sobrevida a largo plazo para el paciente con cáncer de páncreas posterior a resección tumoral también ha cambiado, y si no se ha dejado tumor residual, la sobrevida a 5 años puede ser hasta de 36% (55); para el resto de los casos, la cirugía proporciona una excelente paliación. La mejoría en la sobrevida y la disminución de las complicaciones en la operación de Whipple probablemente se debe a que en los últimos años sólo cirujanos experimentados están llevando a cabo este tipo de intervención en los grandes centros hospitalarios (50, 55).

La pancreatectomía total combina una resección en bloque del páncreas, duodeno, bazo y epiploon mayor, con una gastrectomía subtotal y linfadenectomía cuidadosa. Hace unos años, varios estudios habían sugerido ciertas ventajas de este procedimiento sobre la resección de Whipple (41, 56). Pero informes recientes no han mostrado ventajas a corto o a largo plazo para la pancreatectomía total (50, 51). Por lo anterior es razonable sugerir que la decisión de llevar a cabo uno u otro procedimiento para el carcinoma ductal deberá basarse en consideraciones prácticas relacionadas a:

1) la facilidad y seguridad técnica de llevar a cabo una anastomosis pancreato-yeyunal,

2) al estudio histopatológico transoperatorio de los márgenes de la resección, y

3) a la presencia o ausencia de diabetes mellitus insulino-dependiente preexistente (38, 40).

La pancreatectomía regional descrita por Fortner (11) que comprende la resección en bloque del páncreas y tejidos adyacentes incluyendo venas y arterias utilizando injertos para las anastomosis arteriales no ha sido vista con entusiasmo debido a una elevada mortalidad operatoria y porcentajes de sobrevida sin ventajas convincentes.

Aquellos pacientes con cáncer de páncreas en estadios avanzados, los únicos que se benefician claramente con cirugía son los que tienen obstrucción duodenal. La mayoría de estos pacientes también tienen obstrucción biliar y, en estos casos, se puede llevar a cabo una biopsia del tumor, una gastroyeyunostomía y una coledocoyeyunostomía en la misma intervención. En años previos, la derivación biliar paliativa por cirugía había recibido una atención considerable, este tipo de cirugía tiene una mortalidad operatoria del 19% y una supervivencia promedio de solo 5.4 meses (57). En años recientes la descompresión biliar paliativa por endoscopia o en forma percutánea han venido a sustituir a la cirugía. El drenaje endoscópico ha tenido mayor éxito (81 vs. 61%) comparado con el drenaje percutáneo y una menor mortalidad a 30 días (15 vs. 33%) (46).

Quimioterapia:

La quimioterapia con un solo agente produce muy escasa paliación y una mejoría en la supervivencia poco significativa, especialmente en pacientes con enfermedad metastásica. El 5-fluoruracilo ha sido el medicamento más extensamente estudiado. La mayoría de los reportes indican respuestas de alrededor del 20% o menos (58), con una supervivencia media de menos de 20 semanas (16). Además del 5-fluoruracilo, la mitomicina-C, la estreptozotocina y la adriamicina han mostrado cierta efectividad como agentes únicos (59), pero no se ha encontrado aún algún medicamento que provoque una mejoría importante en la supervivencia.

En el pasado, la mayoría de los estudios que utilizaron quimioterapia combinada no mostraron mejorar la supervivencia comparados con la administración de 5-fluoruracilo solo. Quizá uno de los estudios que provocó un mayor interés en el papel de la terapia combinada fue el de Mallinson y col. en la Gran Bretaña (60). Cuarenta pacientes fueron sorteados para recibir un tratamiento con 5-FU, ciclofosfamida, metotrexate y vincristina por 5 días, seguidos de cursos de 5-FU y mitomicina-C cada

6 semanas. La sobrevida media del grupo tratado fue de 44 semanas, comparada con una sobrevida media de 9 semanas en el grupo control. Un paciente en el grupo tratado sobrevivió más de 2 años.

La estreptozotocina ha sido evaluada en muchos programas de quimioterapia combinada para carcinoma pancreático. Un estudio comparativo al azar del Grupo Oncológico del Suroeste, en Estados Unidos (61) evaluó un régimen combinado de mitomicina-C y 5-FU con y sin estreptozotocina en 181 pacientes, mostrando respuestas en el 33% de los pacientes tratados con los tres medicamentos, comparado con solo 8% de respuesta en el grupo sin estreptozotocina; sin embargo, la sobrevida promedio de ambos grupos fue similar (17 vs. 18 semanas). En general, aunque algunos beneficios en la sobrevida han sido sugeridos con un número de regímenes quimioterapéuticos combinados, las ventajas han sido generalmente escasas y los beneficios en la sobrevida han sido limitados. Todos los estudios, sin embargo, han demostrado una correlación de respuesta objetiva a la quimioterapia con mejoría en la sobrevida; por lo tanto, un curso de tratamiento de prueba para evaluar la respuesta tumoral podría estar indicado en casos seleccionados (58).

Radioterapia:

El problema de enfermedad persistente regional después de resección en pacientes con cáncer de páncreas estadio I ha sido corroborado recientemente en un estudio de autopsias en Japón (62). De 8 pacientes con tumores T1 y T2, 6 tuvieron metástasis microscópicas en nódulos linfáticos del lecho pancreático y 4 de ellos a los ganglios regionales para-aórticos. Esta y otras evidencias han provocado el uso de radioterapia en combinación con cirugía, en un intento de mejorar el control local de la enfermedad y la sobrevida.

En dos reportes del Grupo de Estudio de Tumores Gastrointestinales (63, 64) se encontró una mejoría en

la sobrevida media y a dos años en los pacientes tratados con RT externa de megavoltaje, 5-FU y cirugía, comparada con cirugía sola (21 vs. 11 meses y 43 vs. 18% respectivamente). Sin embargo, la sobrevida media libre de enfermedad y el porcentaje de muerte global fue similar. Sin otras alternativas disponibles, la radioterapia postoperatoria con 5-FU parece ser el único tratamiento adyuvante que prolonga la sobrevida.

En los pacientes con enfermedad local avanzada e irsecable, la radioterapia con megavoltaje solo ha producido mejoría en los síntomas (principalmente dolor) en el 30 al 70% de los pacientes, pero la recurrencia de la sintomatología es muy alta y no cambia la sobrevida (65). La combinación de radioterapia con aceleradores lineales o de cobalto (4,000 a 6,000 rads) más la administración de 5-FU produjeron una sobrevida media significativamente más alta comparada con la alcanzada con radioterapia sola (66). Por el momento, la combinación de RT + 5-FU debe ser considerada como el tratamiento estándar, aunque limitado, para estos pacientes. Otro estudio no demostró diferencias en la sobrevida media de pacientes tratados con RT + 5-FU comparados con los tratados con RT + adriamicina (38 vs. 33 semanas) (67).

Diversas modalidades de métodos en radioterapia han sido utilizados en pacientes con cáncer de páncreas. El uso de implantes artificiales con ^{125}I ha producido sobrevidas medias cercanas a un año (68). La radioterapia intraoperatoria combinada con radioterapia externa ha provocado sobrevidas promedio de alrededor de 14 meses (69). El uso de radiación local con neutrones de alta energía ha logrado promedios en la sobrevida de 6 a 9 meses con un alto porcentaje de complicaciones (70). En forma similar, el uso de radiación con partículas (principalmente helio), ha mostrado promedios en la sobrevida de solamente 9 meses con una alta morbilidad (71).

Terapia Endocrina:

El hecho de que el carcinoma pancreático experimental responde a manipulación hormonal (72), el hallazgo de receptores esteroides en tumores pancreáticos humanos (73, 74), y alteraciones en los niveles de andrógenos (75, 76) en pacientes con esta neoplasia, ha provocado que varios grupos estudien el efecto de tratamiento endocrino (77). Estudios fase II utilizando tamoxifen en pacientes con cáncer pancreático irreseccable han demostrado un incremento en la supervivencia media (78, 79). También estudios con el uso de un análogo de factor liberador de hormona luteinizante han mostrado resultados interesantes (80). Actualmente varios estudios fase III se están llevando a cabo en el mundo.

PRONÓSTICO

El cáncer de páncreas es la neoplasia gastrointestinal con la menor supervivencia: 5% a 2 años y menos de 3% a 5 años después del diagnóstico (1, 10). La mayoría de los métodos de diagnóstico de imagen y las técnicas quirúrgicas que se utilizan en la paliación de los pacientes con cáncer de páncreas se han desarrollado en las últimas dos décadas (25). Aunque se ha propuesto que estos avances no han modificado la supervivencia (81), algunos datos indican lo contrario. Estos incluyen porcentajes de supervivencia a 5 años de más del 18% en pacientes con tumores reseccionados (54), y aún del 30% cuando sólo son considerados tumores menores a 2 centímetros de diámetro (82). El impacto de estos resultados en la población total con cáncer de páncreas es muy poco, sin embargo en años recientes se ha observado una disminución en la mortalidad (83). Estos cambios se deben en parte a una mejoría en las técnicas en la cirugía pancreática, lo que ha provocado una drástica reducción en la mortalidad postoperatoria de las pancreatoduodenectomías (54, 55, 82), pero también se relacionan a un mejor diagnóstico y estadificación.

Aunque el pronóstico continúa siendo malo, algunos pacientes se han curado, y su número se ha incrementado en los últimos 15 años. El objetivo del manejo en estos pacientes es identificarlos en estadios tempranos y así poder realizar una resección quirúrgica curativa; y para el resto, buscar una mejor paliación.

MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS

Los numerosos marcadores serológicos que se han asociado con carcinoma pancreático pueden dividirse en tres grupos (Cuadro 2):

MARCADORES TUMORALES EN CÁNCER DE PÁNCREAS		
	Sensibilidad %	Especificidad %
I. ANTÍGENOS RELACIONADOS A TUMOR:		
ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNARIO	35-51	90-99
CA 19-9	70-89	44-92
DU-PAN-2	68	98-99
CA-125	45-60	
POA (ANTÍGENO ONCOFETAL)	45-61	80-91
TPA (AG. POLIPEPTIDO TISULAR)	97	37-67
PCAA (AG. ASOCIADO A CA. PÁNCREAS)	87	50
LA (INHIBICIÓN ADH. LEUCOCITOS)	10	94
II.- ENZIMAS:		
GALACTOSILTRANSFERASA II	67	89
RIBONUCLEASA	67-91	50-80
ELASTASA	61-72	50
III.- PROTEÍNAS ONCOFETALES Y HORMONAS:		
FERRITINA	73	61

Antígenos Relacionados al Tumor:

Los antígenos relacionados al tumor se derivan de técnicas inmunológicas incluyendo antisueros convencionales y más recientemente, de anticuerpos monoclonales. Uno de los marcadores investigados sistemáticamente ha sido el antígeno carcinoembrionario, que es una proteína de alto peso molecular producida por el tejido intestinal fetal. Se han reportado elevaciones de alrededor del 70% en pacientes con cáncer de

páncreas (84-86), pero en otros estudios no ha llegado al 50% (87, 88). En los pacientes en los que se encuentra elevado con mayor frecuencia son los que tienen tumores metastásicos; además, puede estar elevado en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad biliar y otras neoplasias como cáncer de pulmón o colon. Por lo anterior, y a diferencia del cáncer colónico, en el cáncer de páncreas no es considerado útil para diagnóstico o vigilancia de la evolución tumoral (89).

Recientemente han sido identificados marcadores potencialmente útiles del tipo de anticuerpos monoclonales que son producidos después de la inmunización con células tumorales. El antígeno CA-125 es un marcador reconocido para neoplasias ováricas; se ha informado que puede ser positivo en el 45-60% de los pacientes con cáncer de páncreas, pero se eleva también en pancreatitis aguda y otras neoplasias (90). El antígeno CA 19-9, aunque inicialmente producido en respuesta a inmunización con una línea celular derivada de cáncer de colon (91), se ha asociado con mayor frecuencia a cáncer de páncreas con una sensibilidad promedio de 83%. La especificidad en poblaciones de pacientes hospitalizados con varias enfermedades incluyendo enfermedades benignas gastrointestinales es mayor al 80% (87, 88, 90, 92-95). La mayoría de los estudios han demostrado que el CA 19-9 es más sensible y específico que el antígeno carcinoembrionario en el diagnóstico de carcinoma pancreático (87, 88, 95). Además se ha propuesto como un marcador para el seguimiento, ya que los niveles han retornado a valores normales después de la cirugía resectiva y la recurrencia se asocia a una nueva elevación (96). La interpretación de la determinación del CA 19-9 depende de los valores absolutos obtenidos. Así, la sensibilidad y especificidad cambiarán si el punto de corte es diferente; se han recomendado puntos de corte de 37 y 100 U/ml, pero valores que exceden de 500-1,000 U/ml casi exclusivamente aparecen en padecimientos malignos (88, 94). En el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, Robles Díaz y col. (97) han estudiado la utilidad del antígeno CA 19-9, encontrando una elevada sensibilidad (75-94%)

pero baja especificidad (58-79%) para diferenciar el cáncer de páncreas de los controles constituidos por neoplasias gastrointestinales no pancreáticas y enfermedades benignas pancreatobiliares. Se encontraron especificidades muy bajas cuando se compara con otras neoplasias, en especial de vías biliares extrahepáticas o de ampulla de Vater; y se concluye que la mayor utilidad del CA 19-9 es que permite diferenciar tumores de la encrucijada pancreatobiliar de enfermedades benignas originadas en el mismo sitio. Además, la determinación de CA 19-9 en la sangre periférica no mostró ser útil para diagnosticar a los enfermos con carcinoma pancreático temprano, ya que en ellos se obtuvieron valores bajos.

Un anticuerpo monoclonal dirigido contra una glucoproteína de adenocarcinoma pancreático, llamado Du-PAN-2 es casi igualmente sensible que el CA 19-9 y en los primeros estudios ha demostrado especificidades de hasta el 99% (98); pero sólo cuando se compara con sujetos sanos o en enfermedades benignas del páncreas. La especificidad verdadera de este marcador es muy probablemente menor a la reportada ya que se le encuentra frecuentemente en neoplasias gástricas y de las vías biliares así como en enfermedades hepáticas. Otros antígenos relacionados a tumor como el antígeno pancreático oncofetal, el antígeno asociado al cáncer de páncreas, el antígeno polipéptido tisular y la inhibición de la adherencia de leucocitos no ha mostrado ventajas sobre el CA 19-9 ni incluso con el antígeno carcinoembrionario (99, 100). La utilidad clínica de otros anticuerpos monoclonales recientemente descritos está aún por confirmarse (101).

Determinación de Actividades Enzimáticas:

El segundo grupo de marcadores serológicos incluye actividades enzimáticas anormales derivadas del carcinoma del páncreas. Los reportes iniciales en relación a la ribonucleasa sérica para diagnóstico del cáncer de

páncreas fueron promisorios, sugiriendo sensibilidades del 69 al 90%. Sin embargo, los últimos reportes no han corroborado estos resultados; además, la ribonucleasa se encuentra elevada en el 38% de fumadores sanos, en insuficiencia renal, en pancreatitis y en más del 36% de los pacientes con una variedad de enfermedades benignas no pancreáticas (102). Un estudio mostró que el 67% de los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron niveles detectables de galactosiltransferasa Isoenzima II, comparados con solo 1.7% en enfermedades benignas, pero se detectó también en el 71% de pacientes con otras neoplasias gastrointestinales (86). Se ha informado una relación elevada de la depuración renal de tripsina inmunorreactiva sobre la de creatinina en pacientes con cáncer de páncreas comparados con controles normales o con pancreatitis crónica; sin embargo, también se demostró una relación elevada en pacientes con pancreatitis aguda (103). Las concentraciones séricas de elastasa pancreática pueden estar elevadas en 64-72% de pacientes con carcinoma pancreático. Pero también se encuentran elevadas en enfermedades benignas del páncreas, así como en otras enfermedades no pancreáticas (104, 105). En general, las determinaciones de elastasa o lipasa séricas, así como de otras enzimas digestivas pancreáticas, son marcadores sensibles para pancreatitis aguda y son marcadores pobres y no específicos para cáncer de páncreas.

Determinaciones de Proteínas Oncofetales y Hormonas:

Otro grupo de marcadores serológicos incluye hormonas y proteínas oncofetales de carcinoma como la gonadotropina coriónica humana, beta-2 microglobulina, ferritina, alfa-fetoproteína y calcitonina. Su sensibilidad y especificidad son mucho menores que el CA 19-9, y aún que del antígeno carcinoembrionario.

Las determinaciones séricas de insulina, gastrina, glucagon y otros péptidos son importantes en la detección de tumores pancreáticos endocrinos, pero no son de

utilidad para el diagnóstico de neoplasias exocrinas (84, 100).

La utilidad de los marcadores serológicos pueden tener tres objetivos:

1. Identificar Pacientes Asintomáticos. Esto es, en escrutinio en la población general. Hasta el momento, ninguno de los marcadores es de utilidad para diagnosticar tumores pequeños en pacientes asintomáticos debido a lo siguiente: no se ha alcanzado los niveles de sensibilidad y especificidad ideales; hay relativa baja incidencia del cáncer de páncreas en la población general; no se tienen identificados claramente los grupos reducidos de alto riesgo excepto hombres, mayores de 60 años, negros, fumadores y diabéticos recientes; y no contamos aún con la técnica de imagen lo suficientemente sensible para detectar tumores pequeños y así confirmar o descartar la posibilidad diagnóstica que nos ofrece el marcador tumoral (81-83, 106, 107).

2. Diagnóstico Diferencial. La principal utilidad de los marcadores serológicos es el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas con otras neoplasias y con enfermedades benignas del páncreas como la pancreatitis crónica.

3. Seguimiento de Pacientes con Tumores Resecados. Existen pocos informes que evalúan el seguimiento de pacientes con tumores resecados, utilizando principalmente CA 19-9 y DU-PAN-2, con resultados promisorios (96, 98).

En conclusión, la mayoría de los marcadores serológicos desarrollados durante los últimos años han fallado en hacer un diagnóstico certero o en excluir el carcinoma pancreático. Solo el CA 19-9 es utilizado clínicamente para diagnóstico del cáncer de páncreas; aunque con limitaciones, ya que no diagnostica tumores pequeños y no diferencia otros carcinomas de la encrucijada pancreatobiliar. Por lo anterior, aún continúa la búsqueda de algún marcador que sea sensible,

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

en especial para detectar neoplasias pequeñas, que sean potencialmente curables, y que sea lo suficientemente específico para que pueda diferenciarlo de otras enfermedades como neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar y pancreatitis crónica.

ANDRÓGENOS Y PÁNCREAS

Desde el punto de vista anatómico y funcional, el páncreas se clasifica como una glándula de secreción mixta, con un componente exocrino productor de enzimas digestivas y un componente endocrino. Este último tiene su asiento en los islotes de Langerhans, que producen cuando menos cuatro hormonas: insulina, glucagon, somatostatina y péptido intestinal vasoactivo. Tradicionalmente el páncreas se ha asociado a estas hormonas peptídicas, sin embargo, en los últimos años se ha ido acumulando información que permite afirmar que el páncreas se encuentra bajo la influencia de hormonas esteroides y que, muy probablemente, participa en su biosíntesis y metabolismo. La evidencia para apoyar estas afirmaciones se desprende de múltiples observaciones que trataremos a continuación.

Se han descrito receptores y/o proteínas ligadoras para estrógenos (73, 108, 109), progesterona (110) y andrógenos (111, 112) en tejido pancreático normal y neoplásico.

Después de la administración intraperitoneal de testosterona marcada con tritio a ratas castradas, el órgano que más retuvo el andrógeno fue el páncreas, incluso en una cantidad tres veces mayor que otros órganos considerados clásicamente como dependientes de andrógenos como la próstata y vesícula seminal (113).

Otros resultados similares se encontraron después de administrar endovenosamente en el perro estrógenos marcados (114).

En el tejido pancreático humano, tanto fetal como adulto, con y sin cáncer de páncreas, se ha encontrado actividad de aromataza, que convierte testosterona en estradiol y androstendiona en estrona; así como de 5 alfa-reductasa que convierte testosterona en 5 alfa-dihidrotestosterona (74).

En la fracción mitocondrial del páncreas canino se aisló y caracterizó la enzima 17 beta-hidroxesteroide deshidrogenasa, que cataliza la oxidorreducción entre androstendiona y testosterona (115).

El peso del páncreas en ratas castradas es significativamente menor que el de los machos intactos, diferencia que desaparece con la administración de testosterona, a pesar de que el peso corporal no se modifica (72).

Los estrogénos son considerados como un prerrequisito para la síntesis de enzimas pancreáticas y su ausencia depleta a las células acinares de granos de zimógeno (116).

Las neoplasias quísticas del páncreas son más frecuentes en mujeres (117), lo cual sugiere un trasfondo endocrino en su génesis. Una variedad de estas neoplasias conocida como Tumor quístico papilar, es 40 veces más frecuente en mujeres que en hombres (118).

En diferentes partes del mundo, reiteradamente se ha encontrado que el adenocarcinoma de páncreas es más frecuente en hombres que en mujeres (1).

En carcinogénesis experimental, la incidencia de tumores pancreáticos es mayor en machos que en hembras, tendencia que desaparece con la orquitectomía y que aparece nuevamente con la administración de testosterona (72).

El acetato de ciproterona y otros antiandrógenos han demostrado retardar el crecimiento de xenoinjertos de adenocarcinoma de páncreas en ratas (119). Hallazgos que han llevado al uso de terapia endocrina en pacientes con cáncer de páncreas (78, 79).

En forma repetida se ha encontrado que los hombres con cáncer de páncreas cursan con niveles bajos de testosterona (75, 76, 120, 121). Además de esto, en un estudio llevado a cabo en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán se demostró que la relación

testosterona/dihidrotestosterona, que normalmente es de 10:1, se encuentra por debajo de 5 en pacientes con cáncer de páncreas, hallazgo que se observó con una alta especificidad (76). Estos resultados indican que existe selectividad en la captación de testosterona por el tejido tumoral pancreático, o bien que esta es convertida en dihidrotestosterona por la neoplasia. Esta última posibilidad tiene apoyo en la demostración de 5 alfa-reductasa en el tejido pancreático, ya que es la enzima que realiza esta conversión hormonal (74).

Recientemente, en otro estudio realizado también por nuestro grupo, se encontró que pacientes del sexo masculino con cáncer de páncreas tienen niveles elevados de androstendiona en relación a pacientes con pancreatitis crónica o con otras neoplasias gastrointestinales (122). Nuevamente se encontró que los pacientes con cáncer de páncreas tienen niveles significativamente bajos de testosterona.

Este perfil androgénico anómalo (testosterona baja/androstendiona alta) revirtió a la normalidad una vez reseca el tumor pancreático. Este hallazgo sugiere fuertemente que el páncreas neoplásico transforma testosterona en androstendiona.

Otra interesante investigación llevada a cabo en el Instituto, demostró que el páncreas canino aislado y perfundido transforma testosterona en otros metabolitos como son 5 alfa-dihidrotestosterona, androstendiona y estradiol. Encontrando que el principal producto encontrado en el efluente es la androstendiona. Concluyendo que el páncreas canino tiene la capacidad de transformar hormonas esteroides sexuales, y que puede ser considerado como un sitio extragonadal de biosíntesis de esteroides sexuales.

A pesar de toda esta evidencia, aún no se conocen totalmente las interrelaciones entre las hormonas sexuales y el páncreas normal, y aún menos el neoplásico, aunque ya se ha utilizado terapia antiandrogénica en el tratamiento del cáncer pancreático avanzado. Tampoco

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

conocemos si estas alteraciones en los niveles de antígenos séricos pueden ser útiles como marcadores tumorales en cáncer de páncreas, o sea, que tengan altas sensibilidades y especificidades y, principalmente, que detecten tumores pequeños y potencialmente reseables y que en estadios avanzados nos permitan diferenciar otras patologías neoplásicas localizadas en la encrucijada pancreatobiliar.

OBJETIVO

El propósito de este estudio es el de evaluar la utilidad diagnóstica de las relaciones testosterona/dihidrotestosterona (T/DHT) y testosterona/androstendiona (T/A) comparada con el antígeno CA 19-9 en los hombres con cáncer de páncreas

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes:

Las determinaciones de T/DHT, T/A y CA 19-9 se hicieron en el suero de 83 pacientes masculinos, los cuales fueron divididos en cuatro grupos:

GRUPO I:

21 pacientes, de 60 ± 11 años (promedio ± 1 desviación estándar), con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas comprobado histológicamente. De acuerdo con la estadificación del "AJCC" (124), cuatro se encontraban en estadio I, dos en estadio II, tres en estadio III, y los 12 restantes en estadio IV.

GRUPO II:

11 pacientes, de 53 ± 15 años de edad, con carcinoma ampular o de vías biliares extrahepáticas comprobados histológicamente.

GRUPO III:

25 pacientes, de 59 ± 16 años, con otras neoplasias gastrointestinales comprobadas histológicamente (10 con cáncer gástrico, 11 con carcinoma colorrectal, tres con cáncer de esófago y uno con hepatocarcinoma).

GRUPO IV:

26 pacientes, de 54 ± 15 años, con enfermedades benignas pancreatobiliares. Catorce con diagnóstico de pancreatitis crónica, establecido por un cuadro clínico compatible, más la presencia de cálculos pancreáticos en siete, hallazgos quirúrgicos e histológicos en cinco y esteatorrea, amilasa pancreática sérica baja y prueba de pancreolauroil anormal en dos (125). Los otros doce pacientes tuvieron ictericia obstructiva benigna, secundaria a coledocolitiasis o a estenosis de las vías biliares.

Métodos:

El CA 19-9 fue medido por medio de radioinmunoensayo con un equipo disponible comercialmente (Compagnie Oris Industrie, S.A.B.P. 21 F9 1190 Gif-sur-Yvette, France). La testosterona, 5 alfa-dihidrotestosterona y la androstendiona fueron cuantificados por radioinmunoensayo después de su extracción y separación en columnas de celita por cromatografía como fue descrito por Abraham (10). Las hormonas marcadas con tritio se obtuvieron de New England Nuclear (Boston, MA.). El antisuero de testosterona fue gentilmente donado por el Matched Reagent Programme (WHO, Geneva, Switzerland) Y los antisueros de dihidrotestosterona y de androstendiona fueron obtenidos del Radioassay System Laboratories (Carson, CA).

De acuerdo con nuestros hallazgos previos, relaciones de T/DHT de 5 o menos (76) y de T/A de 2 o menos (122) fueron consideradas como positivas para cáncer de páncreas. Se evaluaron dos niveles de corte para el CA 19-9, por arriba de los cuales la prueba se consideró positiva: 37 U/ml que ha sido recomendado como el límite máximo normal (91) y 100 U/ml, límite que nosotros encontramos como el mejor punto de corte para separar pacientes con cáncer de páncreas de los controles (97).

La sensibilidad fue definida como el número de resultados verdaderos positivos divididos por el número de verdaderos positivos más los falsos negativos. La especificidad como el número de resultados verdaderos negativos divididos por el número de verdaderos negativos más los falsos positivos.

Se utilizó análisis de varianza (ANOVA) y la prueba de "t" de Bonferroni para comparar las relaciones de T/DHT y T/A y los valores del CA 19-9 entre los grupos. La sensibilidad y especificidad de T/DHT, T/A y CA 19-9 en los dos puntos de corte fueron comparados utilizando la prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron una relación T/DHT significativamente menor que todos los grupos control (Cuadro 3). Esto sin importar el estadio clínico; de hecho, los valores más elevados de T/DHT se obtuvieron en los pacientes con estadios III y IV, mientras que se observaron relaciones bajas en todos los 4 pacientes con estadio I (Fig. 1).

CUADRO 3 RELACION T/DHT, T/A Y NIVELES DE CA 19-9 EN PACIENTES CON CÁNCER DE PÁNCREAS Y EN LOS TRES GRUPOS DE CONTROL			
GRUPO	T/DHT	T/A	CA 19-9 (U/ml)
I. CÁNCER DE PÁNCREAS (n = 21)	4.86 ± 2.58 (0.7 - 12.1)	1.86 ± 1.6 (0.14 - 7.2)	945 ± 1334 (7 - 3745)
II. CÁNCER AMPULLAR O DE VÍAS BILIARES EXTRAHEPÁTICAS (n = 11)	10.48 ± 5.35 (2.7 - 20.8)	5.44 ± 4.4 (0.92 - 16.4)	930 ± 1293 (6 - 3554)
GRUPO III. OTRAS NEOPLASIAS GASTROINTESTINALES (n = 25)	11.77 ± 3.54 (6.4 - 19.0)	5.64 ± 4.2 (0.74 - 16.5)	214 ± 655 (4 - 3165)
GRUPO IV. ENFERMEDADES PANCREATOBILIARES BENIGNAS (n = 26)	11.90 ± 4.65 (5.6 - 24.5)	5.21 ± 4.25 (0.92 - 18.3)	205 ± 35 (3 - 172)

Los valores se expresan como promedio ± desviación estándar (rango).
 ANOVA para T/DHT: F = 13.31 (P < 0.001), para T/A: F = 13.12 (P < 0.001), para CA 19-9: F = 5.74 (P < 0.001).
 T/DHT: Grupo I vs. Grupos II, III y IV son todos P < 0.05. II vs. III y IV, y III vs. IV son P < NS.
 T/A: Grupo I vs. Grupos II, III y IV son P < 0.05. II vs. III y IV, y III vs. IV son P < NS.
 CA 19-9: Grupo I vs. III y IV, y II vs. III y IV son P < 0.05, el resto son P < NS (1 de Bonferroni).

Resultados similares se observaron con la relación T/A: también los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron una relación significativamente menor que todos los grupos control (Cuadro 3); y los cuatro pacientes en estadio I tuvieron valores positivos para la prueba (Fig. 2).

En contraste, los niveles de CA 19-9 en pacientes con cáncer de páncreas fueron significativamente altos solo cuando se compararon con los pacientes con enfermedades benignas y no se encontraron diferencias con ninguno de los grupos control de neoplasias (Cuadro 3). Un paciente con cáncer de páncreas estadio I tuvo un nivel de CA 19-9 mayor a 100 U/ml mientras que 10 de

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

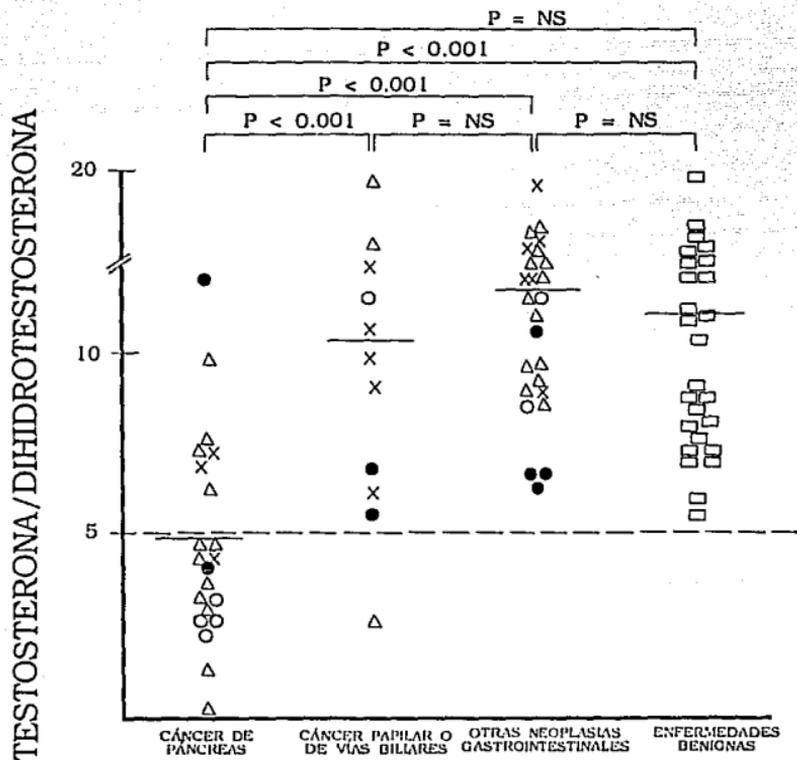


Fig. 1: Relación T/DHIT en 21 pacientes con cáncer de páncreas y 62 controles.

○ = Estado I ● = Estado II X = Estado III Δ = Estado IV □ = Enfermedades Benignas

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

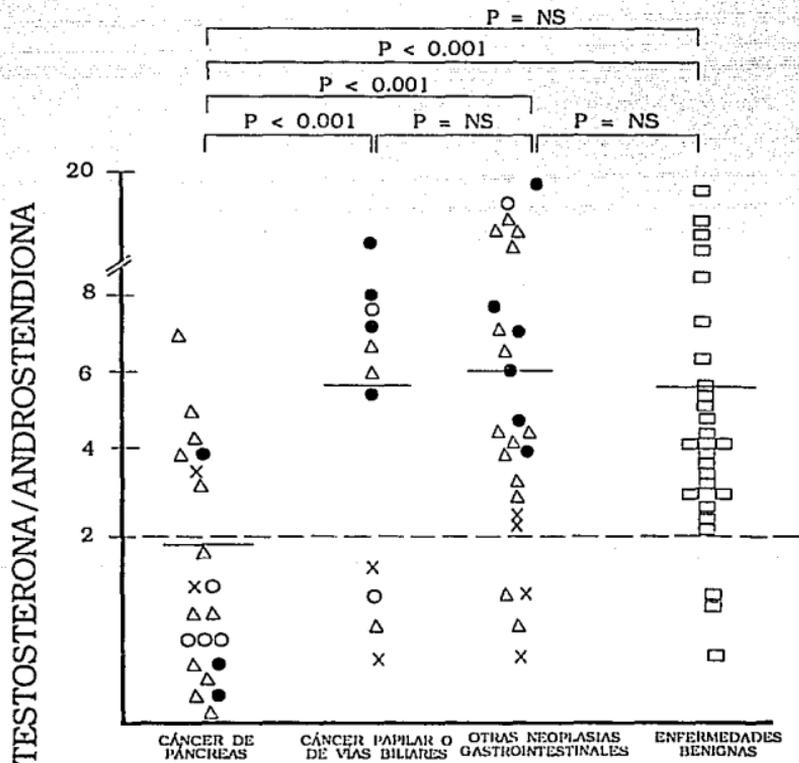


Fig. 2: Relación T/A en 21 pacientes con cáncer de páncreas y 62 controles.

○ = Estadio I ● = Estadio II X = Estadio III △ = Estadio IV □ = Enfermedades Benignas

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

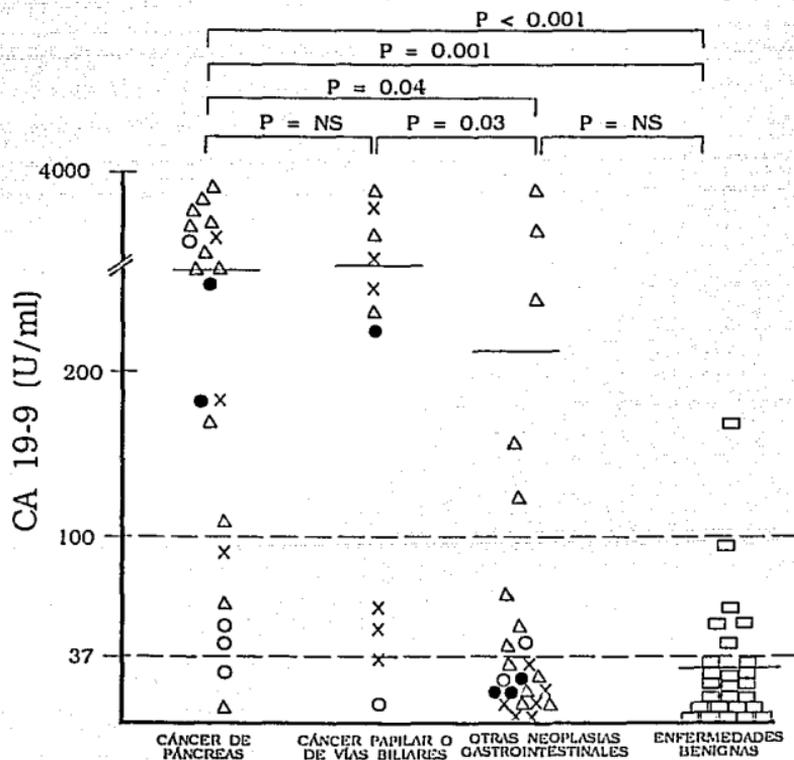


Fig. 3: CA 19-9 en 21 pacientes con cáncer de páncreas y 62 controles.

○ = Estadio I ● = Estadio II X = Estadio III Δ = Estadio IV □ = Enfermedades Benignas

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

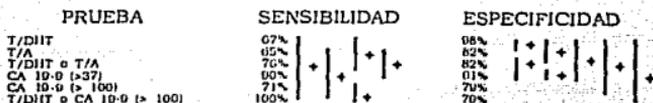


Fig. 4: Sensibilidad y Especificidad de T/DHT, T/A y CA 19-9 con dos niveles de corte.

(+) $p < 0.05$

los 12 pacientes en estadio IV tuvieron niveles mayores a 100 U/ml (Fig. 3).

Encontramos un resultado falso positivo para la relación T/DHT (Fig. 1) y 11 falsos positivos para la relación T/A (Fig. 2) y 13 para CA 19-9 (100 U/ml), la mayoría de estos últimos en el grupo de neoplasias de vías biliares o de ampulla de Vater (Fig. 3).

La sensibilidad y especificidad para las relaciones T/DHT, T/A y para el CA 19-9 a los dos niveles de corte antes señalados, así como para la combinación de T/DHT más T/A y de T/DHT más CA 19-9 (100 U/ml) se muestran en el Figura 4.

Las relaciones de andrógenos analizados en forma individual fueron menos sensibles que el CA 19-9 (37 U/ml); sin embargo, no hubo diferencia significativa cuando se consideró como positivo un resultado anormal en alguna de las dos relaciones. La mayor sensibilidad se observó cuando se consideró positivo un resultado anormal de CA 19-9 (100 U/ml) o de T/DHT, ya que todos los pacientes con cáncer de páncreas tuvieron alguna o ambas de estas pruebas positivas.

La especificidad de T/DHT fue significativamente mayor que la encontrada en las otras pruebas, y el CA 19-9 fue la prueba menos específica, incluso al aumentar el límite de corte a 100 U/ml.

DISCUSIÓN

El metabolismo de los andrógenos se caracteriza por la síntesis de testosterona a partir de androstendiona en testículos y por su conversión en el metabolito reducido 5 alfa-dihidrotestosterona y en 17 beta-estradiol en tejidos extragonadales. En años recientes se ha producido suficiente evidencia que indica que el páncreas, tanto normal como neoplásico, está involucrado en el metabolismo de los andrógenos, sugiriéndose que el páncreas puede ser incluido, junto con el tejido adiposo y el hígado (127) como un sitio extragenital de biosíntesis de esteroides sexuales. Esto además se apoya en la demostración de enzimas esteroides sexuales en el tejido pancreático (74, 115); la transformación de testosterona en otros metabolitos, incluidos DHT y androstendiona, en el páncreas canino perfundido (123); y en las alteraciones del perfil de andrógenos en pacientes con cáncer de páncreas (75, 76, 120, 122).

Múltiples estudios han confirmado que los pacientes masculinos con cáncer de páncreas tienen concentraciones de testosterona sérica significativamente bajas, no solamente comparados con controles sanos, sino también con pacientes con otras neoplasias gastrointestinales o enfermedades benignas pancreatobiliares (75, 76, 120, 121). También se han encontrado en estos pacientes niveles incrementados de androstendiona, indicando probablemente una conversión aumentada de testosterona a este metabolito por el tumor pancreático (122). Sin embargo, las mediciones de testosterona o de androstendiona solas no son suficientemente específicas para ser consideradas de utilidad clínica en el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas (76, 122) por lo que decidimos evaluar la relación T/A en estos pacientes.

La relación de testosterona/dihidrotestosterona se mantiene en alrededor de 10 en hombres sanos y se ha encontrado también que es significativamente baja en

hombres con cáncer de páncreas. Se observaron relaciones de cinco o menos en el 91% de pacientes con esta enfermedad, mientras que sólo uno de 40 controles (pacientes con otras neoplasias gastrointestinales o con pancreatitis crónica) tuvo estos valores en la relación T/DHT (76). La única situación en la cual se encuentra una relación T/DHT alterada es la deficiencia de 5 alfa-reductasa (128, 129). Así, la relación T/DHT ha sido propuesta como un marcador potencialmente útil para carcinoma pancreático. Basados en los hallazgos de Iqbal (74), quien describió la presencia de 5 alfa-reductasa en tejido pancreático y una cantidad casi dos veces mayor en tejido pancreático neoplásico, parecería factible que la conversión de testosterona en DHT se efectue normalmente en el páncreas humano y que esta conversión esté incrementada en tejido neoplásico.

De las pruebas serológicas que han sido evaluadas como marcadores tumorales para cáncer de páncreas, el CA 19-9 es uno de los más extensamente estudiados. La prueba se realiza con la medición por radioinmunoensayo de un antígeno asociado a tumor y se ha encontrado en forma consistente que es superior a otros marcadores séricos (87, 88, 91, 92, 130). Cuando se utiliza un nivel de corte de 37 U/ml, el CA 19-9 tiene una sensibilidad de más del 89% (88, 90, 96); sin embargo, la especificidad puede ser tan baja como 73% (93), con la mayoría de los falsos positivos en pacientes con otras neoplasias gastrointestinales. A medida que el nivel de corte se aumenta, se incrementan la especificidad y la frecuencia de resultados falsos negativos (88).

En el diagnóstico del cáncer de páncreas existen dos problemas principales, uno de ellos es la dificultad para identificar en forma temprana el tumor y así tener posibilidades de resección quirúrgica. A este respecto es de interés señalar que a pesar de la baja sensibilidad de las relaciones T/DHT y T/A en el grupo total de cáncer pancreático, todos los pacientes con estadio I fueron positivos para estas pruebas, mientras que solo uno de ellos tuvo un nivel de CA 19-9 mayor a 100 U/ml. Estos

estudios han confirmado uno de los mayores problemas del CA 19-9 es que frecuentemente resulta negativo en estadios tempranos de la enfermedad (93, 106). En relación con el cáncer de páncreas avanzado, 10 de 12 pacientes con enfermedad estadio IV tuvieron un nivel de CA 19-9 mayor a 100 U/ml., 8 tuvieron una relación T/DHT menor a 5 y 7 tuvieron una relación T/A menor a 2.

Otro problema diagnóstico en cáncer de páncreas se encuentra en diferenciarlo de la pancreatitis crónica y de tumores originados en la papila de Vater o en las vías biliares extrahepáticas. En el presente estudio, la especificidad de la relación T/DHT fue claramente superior a la relación T/A y al CA 19-9. Encontramos sólo un resultado falso positivo para T/DHT en un paciente con cáncer biliar, mientras que tuvimos 11 valores falsos positivos para la relación T/A, y 13 valores anormales de CA 19-9 (100 U/ml.) en los grupos de control (1/26 con enfermedades benignas, 7/11 con cánceres ampulares o de vías biliares, y 5/25 con otras neoplasias gastrointestinales). El elevado número de resultados falsos positivos del CA 19-9 en pacientes con neoplasias ampulares o de vías biliares extrahepáticas ya ha sido descrito previamente (93, 97) y sugiere que este antígeno es un marcador útil para tumores de la encrucijada pancreatobiliar, pero que no puede discriminar de cual tumor se trata.

Los hallazgos de este estudio indican que la relación T/DHT y la determinación de CA 19-9 pueden ser utilizadas solas o en combinación en el diagnóstico del cáncer de páncreas. Sin embargo, son necesarias más investigaciones para establecer exactamente la frecuencia en la que la relación de T/DHT es anormal en los pacientes con carcinoma pancreático temprano. Si, como se demostró en este estudio, la baja sensibilidad de la relación T/DHT se debe a resultados falsos negativos en estadios avanzados y no en los tumores pequeños, este marcador endocrino podría convertirse en una herramienta importante en el estudio diagnóstico de los pacientes masculinos con la sospecha de esta enfer

CONCLUSIONES

En pacientes masculinos con cáncer de páncreas la relación T/DHT tiene una sensibilidad menor que el CA 19-9, pero todos los falsos positivos se presentan en casos avanzados, por lo que su mayor utilidad puede ser para detectar tumores en estadios iniciales. Además, es la prueba más específica hasta ahora descrita.

La relación T/A aunque también puede ser útil para detectar tumores pequeños, no incrementa la utilidad diagnóstica de la relación T/DHT, ya que es menos sensible y específica.

El antígeno CA 19-9 es la prueba más sensible, pero no detecta tumores en estadios iniciales. Además, no es de utilidad para diferenciar el cáncer de páncreas de otras neoplasias gastrointestinales, en especial de ampulla de Vater o de vías biliares extrahepáticas.

La determinación conjunta del antígeno CA 19-9 (100 U/ml.) y de la relación T/DHT es altamente útil en el diagnóstico de carcinoma pancreático en pacientes masculinos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin DL, Connelly RR, Devesa SS: Demographic Characteristics of Cancer of the Pancreas: Mortality, Incidence, and Survival. *Cancer* 47:1450-68, 1981.
2. Villalobos JJ et al: Quinto Informe del Grupo de Estudio sobre Cáncer del Aparato Digestivo. *Gac Med Mex* 119:334, 1983.
3. Cortés R, Contreras JL, López S, et al: Tumores Gastrointestinales: Informe del Registro de Tumores del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán" en sus primeros dos años de operación. *Rev Gastroenterol Mex* 55:357, 1990.
4. Nava A, Uscanga L, Robles Díaz G, et al: ¿Se ha incrementado la frecuencia de Cáncer del Aparato Digestivo en el Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"? *Rev Gastroenterol Mex* 55:357, 1990.
5. McMahon B, Yen S, Trichopoulos D, et al: Coffee and Cancer of the Pancreas. *N Engl J Med* 304:030-3, 1981.
6. McMahon B: Risk Factors for Cancer of the Pancreas. *Cancer* 50:2070-80, 1982.
7. Wynder E, Hill N, Pulansky M: Epidemiology of Coffee and Pancreatic Cancer. *Cancer Res* 43:3060, 1983.
8. Gold EB, Gorlits L, Diener MD, et al: Diet and other Risk Factors for Cancer of the Pancreas. *Cancer* 55:400-7, 1985.
9. Monson L, Lyon J: Proportional Mortality among Alcoholics. *Cancer* 38:1077-0, 1975.
10. Cancer of the Pancreas Task Force: Staging of Cancer of the Pancreas. *Cancer* 47:1031-0, 1981.
11. Fortner JG: Regional Pancreatectomy for Cancer of the Pancreas, Ampulla and other Related Sites. *Ann Surg* 109:418-25, 1984.
12. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, Myers MH: Manual for Staging of Cancer. Third Ed. Philadelphia. J. B. Lippincott Company, p. 100, 1988.
13. Wahlgren L, Gelb AM, Fischer MG: Dilemma of Pancreatic Ductal Carcinoma. *Am J Gastroenterol* 71:473-0, 1979.
14. Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC, et al: The Value of Diagnostic Aids in detecting Pancreas Cancer. *Cancer* 41:808-79, 1978.
15. Cello JP: Carcinoma of the Pancreas. In Sleisenger MH, Fordtran JS Eds. *Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*, 4th Ed. p. 1872. W. B. Saunders, 1989.
16. Moss AA, Ferlerle M, Shapiro HA, et al: The Combined use of Computed Tomography and Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in the Assessment of Suspected Pancreatic Neoplasia: A Blind Clinical Evaluation. *Radiology* 134:150-63, 1980.
17. Van Dyke JA, Stanley RJ, Berland LL: Pancreatic Imaging. *Ann Int Med* 102:212-7, 1985.
18. Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, et al: Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Diagnosis and Staging with Dynamic CT. *Radiology* 109:125-33, 1988.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

19. Wittenberg J, Ferrucci JT, Warshaw AL: *Contribution of Computed Tomography to Patients with Pancreatic Carcinoma. World J Surg* 8:831, 1984.
20. Pollock D, Taylor KJV: *Ultrasound Scanning in Patients with Clinical Suspicion of Pancreatic Cancer. Cancer* 47:1662, 1981.
21. Silverstein MD, Richter JM, Podalsky DK, et al: *Suspected Pancreatic Cancer presenting as Pain or Weight-loss: Analysis of Diagnostic Strategies. W J Surg* 8:830, 1984.
22. Steiner E, Stark DD, Hahn PF, et al: *Imaging of Pancreatic Neoplasms: Comparison of MR and CT. AJR* 152:487, 1989.
23. Suzuki T, Imamura M, Tamura K, et al: *Correlative evaluation of Angiography and Pancreatoductography in relation to surgery for cancer of the pancreas. Surgery* 85:644-52, 1979.
24. Freency PC, Ball TJ: *Endoscopic Retrograde Cholangiography (ERC) and Percutaneous Transhepatic Cholangiography (PTC) in the Evaluation of Suspected Pancreatic Carcinoma. Cancer* 47:1660, 1981.
25. Freency PC: *Radiology of the Pancreas: Two decades of Progress in Imaging and Intervention. AJR* 150:675, 1988.
26. Reuben A, Cotton PH: *Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Carcinoma of the Pancreas. Surg Gyn Obstet* 148:179-84, 1979.
27. Malagelada JR: *Pancreatic Cancer. An Overview of Epidemiology, Clinical Presentation, and Diagnosis. Mayo Clin Proc* 54:450, 1979.
28. Yamataka T, Kimura K: *Differential Diagnosis of Pancreatic Mass Lesion with Percutaneous Fine-needle Aspiration Biopsy under Ultrasonic Guidance. Dig Dis and Sci* 24:004-9, 1979.
29. Itoh K, Yamataka T, Kasahara K, et al: *Definitive Diagnosis of Pancreatic Carcinoma with Percutaneous Fine-needle Aspiration Biopsy under Ultrasonic Guidance. Am J Gastroenterol* 71:469-72, 1979.
30. Ferruci JT Jr, Wittenberg J, Mueller PR, et al: *Diagnosis of Abdominal Malignancy by Radiologic Fine-needle Aspiration Biopsy. Am J Roentgen* 134:323, 1980.
31. Gu VW, Taylor WF, Dimagno EP: *Efforts at Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Mayo Clinic Experience. Cancer* 47:1098-703, 1981.
32. Hayashi Y, Nakasawa S, Kimoto E, et al: *Clinico-pathologic Analysis of Endoscopic Ultrasonograms in Pancreatic Mass Lesions. Endoscopy* 21:121, 1989.
33. Kaufmann AR, Sivak MV Jr: *Endoscopic Ultrasonography in the Differential Diagnosis of Pancreatic Disease. Gastrointest Endosc* 35:214, 1989.
34. Tio TL, Tytgat GNJ: *Endoscopic Ultrasonography in Staging Local Resectability of Pancreatic and Peritumillary Malignancy. Scan J Gastroenterol* 21:135, 1986.
35. Warshaw AL, Zhuo Yun G, Wittenberg J, et al: *Preoperative Staging and Assessment of Resectability of Pancreatic Cancer. Arch Surg* 125:230-3, 1990.
36. Warshaw AL, Tepper JE, Shipley WU: *Laparoscopy in the Staging and Planning of Therapy for Pancreatic Cancer. Am J Surg* 151:76-80, 1980.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

37. Morrow M, Hillaris B, Brennan MF: Comparison of Conventional Surgical Resection, Radioactive Implantation, and Procedures for Exocrine Carcinoma of the Pancreas 1975-1980. *Ann Surg* 100:1-5, 1984.
38. Condit JD, Nagpal S, Peebles SA: Surgical Treatment for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas. *Surg Gyn Obstet* 108:437-45, 1989.
39. Moosa AR: Pancreatic Cancer. Approach to Diagnosis, Selection for Surgery, and Choice of Operation. *Cancer* 50:2089-98, 1982.
40. Edits A, Klemm PD, Taylor WF: Attempted Curative Resection of Ductal Carcinoma of the Pancreas. Review of Mayo Clinic Experience, 1951-1975. *Mayo Clin Proc* 55:531-8, 1980.
41. Brooks JR, Culebras JM: Cancer of the Pancreas: Palliative Operation, Whipple Procedure or Total Pancreatectomy? *Am J Surg* 131:310-20, 1970.
42. Zeppa R: Exocrine Tumors of the Pancreas (Surgical Treatment). In Berk JE Ed. *Gastroenterology* 4th ed, Vol 6, p. 4117. W. B. Saunders, 1985.
43. Gundry SR, Strodel WE, Knol JA, et al: Efficacy of Preoperative Biliary Tract Decompression in Patients with Obstructive Jaundice. *Arch Surg* 110:703-8, 1984.
44. Hatfield ARW, Terblanche J, Fatnar S, et al: Preoperative External Biliary Drainage in Obstructive Jaundice. A Prospective Controlled Trial. *Lancet* 1:806-9.
45. Pitt HA, Games AS, Lohs JF, et al: Does Preoperative Percutaneous Biliary Drainage reduce Operative Risk or Increase Hospital Cost? *Ann Surg* 201:545-53, 1985.
46. Speer AG, Cotton PB, Russell RGC, et al: Randomized Trial of Endoscopic versus Percutaneous Stent Insertion in Malignant Obstructive Jaundice. *Lancet* 2:56-62, 1987.
47. Dowsett JF, Russell RCG, Hatfield ARW, et al: Malignant Obstructive Jaundice: A Prospective Randomized Trial of Surgery versus Endoscopic Stenting. *Gastroenterology* 96:A128, 1989.
48. Huthregtse K, Katon RM, Coene PP, et al: Endoscopic Palliative Treatment in Pancreatic Cancer. *Gastrointest Endosc* 32:334, 1988.
49. Shapiro TM: Adenocarcinoma of the Pancreas: A Statistical Analysis of Biliary vs. Whipple Resection in Good Risk Patients. *Ann Surg* 182:715-21, 1975.
50. Van Heerden JA: Pancreatic Resection for Carcinoma of the Pancreas: Whipple versus Total Pancreatectomy. An Institutional Perspective. *World J Surg* 8:880, 1984.
51. Wurshaw AL, Swinson RS: Pancreatic Cancer in 1988. Possibilities and Probabilities. *Ann Surg* 208:541-53, 1988.
52. Braasch JV, Deziel DJ, Rossi RL, et al: Pyloric and Gastric Preserving Pancreatic Resection: Experience with 84 Patients. *Ann Surg* 204:411, 1988.
53. Grace PA, Pitt HA, Tompkins RK, et al: Decreased Morbidity and Mortality after Pancreatoduodenectomy. *Am J Surg* 151:141, 1986.
54. Crist DW, Sitzmann JV, Cameron JL: Improved Hospital Morbidity, Mortality, and Survival after the Whipple Procedure. *Ann Surg* 200:358, 1987.
55. Trede M, Schwail G, Saeger HD: Survival after Pancreatoduodenectomy. 118 Consecutive Resections Without an Operative Mortality. *Ann Surg* 211:447-58, 1990.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

56. Ihse I, Lilja P, Arnesjö B, et al: Total Pancreatectomy for Cancer. An Appraisal of 65 Cases. *Ann Surg* 180:675-60, 1977.
57. Sar MG, Cameron JL: Surgical Management of Unresectable Carcinoma of the Pancreas. *Surgery* 91:123-133, 1982.
58. Scheln PS: The Role of Chemotherapy in the Management of Gastric and Pancreatic Carcinomas. *Semin in Oncol* 12:50:40-60, 1985.
59. Zimmerman SE, Smith H, Scheln PS: Chemotherapy of Pancreatic Carcinoma. *Cancer* 47:1724-8, 1981.
60. Mallinson CN, Rake MO, Cocking JB, et al: Chemotherapy in Pancreatic Cancer: Results of a Controlled, Prospective, Randomised, Multicentre Trial. *Br Med J* 281:1580-81, 1980.
61. Bukowski RM, Balcerzak SP, O'Brien RM, et al: Randomized Trial of 5-Fluorouracil and Nitomycin-C with or without Streptozotocin for Advanced Pancreatic Cancer. *Cancer* 52:1577-82, 1983.
62. Nagai H, Kuroda A, Morikawa Y: Lymphatic and Local Spread of T1 and T2 Pancreatic Cancer: A Study of Autopsy Material. *Ann Surg* 204:65-71, 1986.
63. Kaiser MH, Ellenberg SS: Pancreatic Cancer. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy following Curative Resection. *Arch Surg* 120:860-863, 1985.
64. Gastrointestinal Tumor Study Group: Further Evidence of Effective, Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy following Curative Resection of Pancreatic Cancer. *Cancer* 59:2000-10, 1987.
65. Brennan MF, Kusilla T, Friedman M: Cancer of the Pancreas. In *Cancer Principles and Practice of Oncology*. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SS Eds. 3rd. Ed. W.B. Saunders p. 800-835, 1980.
66. Gastrointestinal Tumor Study Group: A Multi-Institutional Comparative Trial of Radiation Therapy alone and in combination with 5-Fluorouracil for Locally Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 189:205-81, 1979.
67. Gastrointestinal Tumor Study Group: Radiation Therapy combined with Adriamycin or 5-Fluorouracil for the Treatment of Locally Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Cancer* 50:2563-81, 1985.
68. Shipley WU, Nardl GL, Cohen AM, et al: Iodine 125 Implant and External Beam Irradiation in Patients with Localized Pancreatic Carcinoma. *Cancer* 45:708-14, 1980.
69. Shipley WU, Wood WC, Tepper JE, et al: Intraoperative Electron Beam Irradiation for Patients with Unresectable Pancreatic Carcinoma. *Ann Surg* 200:285-88, 1984.
70. Cohen L, Woodruff KH, Hendrikson FR, et al: Response of Pancreatic Cancer to Local Irradiation with High Energy Neutrons. *Cancer* 50:1235-41, 1985.
71. Castro JR, Gulvey JM, Lyman JT, et al: Current Status of Clinical Particle Radiotherapy at Lawrence Berkeley Laboratory. *Cancer* 40:633, 1980.
72. Lhoste EF, Roebuck BD, Stern JE, Longrecker DS: Effect of Orchiectomy and Testosterone on Early Stages of Azaserine Induced Pancreatic Carcinogenesis in the Rat. *Pancreas* 2:38-43, 1987.
73. Greenway H, Iybal MJ, Johnson PJ, Williams R: Oestrogen Receptor Proteins in Malignant and Fetal Pancreas. *Br Med J* 283:751-3, 1981.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

74. Iqbal MJ, Greenway B, Wilkinson ML, et al: Sex-Steroid Enzymes, Aromatase and 5- α -reductase in the Pancreas: A Comparison of Normal Adult, Foetal and Malignant Tissue. *Medical Science* 05:71-5, 1983.
75. Greenway B, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R: Low Serum Testosterone Concentrations in Patients with Carcinoma of the Pancreas. *Br Med J* 280:93-5, 1983.
76. Robles Diaz G, Diaz Sanchez V, Méndez JP, et al: Low Serum Testosterone/Dihydrotestosterone Ratio in Patients with Pancreatic Carcinoma. *Pancreas* 2:684-7, 1987.
77. Greenway B: Carcinoma of the Exocrine Pancreas: A Sex Hormone Responsive Tumor? *Br J Surg* 74:441-2, 1987.
78. Keating JJ, Johnson PJ, Cochrane AMG, et al: A Prospective Randomized Controlled Trial of Tamoxifen and Cyproterone Acetate in Pancreatic Carcinoma. *Br J Cancer* 60:780-92, 1980.
79. Bakkevoll KE, Pettersen A, Arensjo B, Espehaug B: Tamoxifen Therapy in Unresectable Adenocarcinoma of the Pancreas and the Papilla of Vater. *Br J Surg* 77:725-30, 1980.
80. Szende B, Srkalovic G, Schully AV, et al: Inhibitory Effects of Analogs of Luteinizing Hormone Releasing Hormone and Somatostatin on Pancreatic Cancers in Hamsters. *Cancer* 65:2270-90, 1980.
81. Savarino V, Mansi C, Bistoffi L, et al: Failure of New Diagnostic Aids in Improving Detection of Pancreatic Cancer at a Resectable Stage. *Dig Dis Sci* 28: 1078, 1983.
82. Tsuchiya R, Noda T, Harada N, et al: Collective Review of Small Carcinomas of the Pancreas. *Ann Surg* 203:77-81, 1980.
83. Fernández del Castillo C, Warshaw AL: Diagnosis and Preoperative Evaluation of Pancreatic Cancer with Implications for Management. *Gastroint Clin of NA* 10:15-34, 1980.
84. Macke CR, Moossa AR, Go VLW, et al: Prospective Evaluation of some Candidate Tumor Markers in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci* 25:161-72, 1980.
85. Bender RA, Weintraub BD, Rosen SW: Prospective Evaluation of Two Tumor Associated Proteins in Pancreatic Adenocarcinoma. *Cancer* 43:591-3, 1979.
86. Podolsky DK, McPhee MS, Alpert E, Warshaw AL, Isselbacher KJ: Galactosyltransferase Isoenzyme II in the Detection of Pancreatic Cancer: Comparison with Radiologic, Endoscopic and Serologic Tests. *N Engl J Med* 304:1313-18, 1981.
87. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK: Evaluation of a Serologic Marker CA 19-9 in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Ann Int Med* 110:704-9, 1989.
88. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KE, et al: Comparison of the Sensitivity and Specificity of the CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen Assays in Detecting Cancer of the Pancreas. *Gastroenterology* 90:343-9, 1986.
89. Fitzgerald PJ, Fortner JG, Watson RC, et al: The Value of Diagnostic Aids in Detecting Pancreas Cancer. *Cancer* 41:809-72, 1978.
90. Pasquall C, Sperti C, Alfano D, Andrea A, et al: Evaluation of Carbohydrate Antigens 10-9 and 125 in Patients with Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2:34-7, 1987.
91. Del Villano DC, Brennan S, Brock P, et al: Radioimmunoassay for a monoclonal antibody defined Tumor marker. *CA* 19-9. *Clin Chem* 20:540-52, 1983.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

02. Fabris C, Del Favero G, Hasso D, et al: Serum Markers and Clinical Data in Diagnosing Pancreatic Cancer: A Contrastive Approach. *Am J Gastroenterol* 83:540-53, 1988.
03. Saft F, Roseher R, Pittner R, et al: High Sensitivity and Specificity of CA 19-9 for Pancreatic Carcinoma in Comparison to Chronic Pancreatitis, Serological and Immunohistochemical Findings. *Pancreas* 4:398-403, 1987.
04. Wang TH, Lin JT, Chen DS, Sheu JC, Sung JL: Non-invasive Diagnosis of Advanced Pancreatic Cancer by Real-time Ultrasonography, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen CA 19-9. *Pancreas* 219-23, 1987.
05. Del Favero G, Fabris C, Piccini M, et al: CA 19-9 and CEA in Chronic Pancreatic Disease. A comparative Evaluation. *Dig Dis Sci* 29:A448, 1984.
06. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, et al: Evaluation of the Utility of a Radioimmunoassay for Serum CA 19-9 Levels in Patients Before and After Treatment of Carcinoma of the Pancreas. *J Clin Oncol* 6:402-8, 1988.
07. Robles Díaz G, Aceves G, Galván E: Utilidad Diagnóstica del Antígeno CA 19-9 en Cáncer de Páncreas y Neoplasias de la Enfermedad Pancreatobiliar. *Gac Med Mex* 126:78-82, 1990.
08. Mahrt DM, Meyers WC, Bast RC, et al: Carcinoma of the Pancreas. Therapeutic Efficacy as Defined by a Serodiagnostic Test Utilizing a Monoclonal Antibody. *Ann Surg* 202:440-5, 1985.
09. Meduri F, Dont MG, Merenda R, et al: The Role of the Leucocyte Adherence Inhibition (LAI), CA 19-9, and Tissue Polypeptide Antigen (TPA) Tests in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Cancer* 64:1103-6, 1989.
10. Niederau C, Grendell JH: Diagnosis of Pancreatic Carcinoma. Imaging Techniques and Tumor Markers. *Pancreas* 7:60-80, 1992.
101. Maksimi K, Takahashi K, Takako S, Sonoda S: Human Pancreatic Adenocarcinoma Associated Antigens Defined by Novel Murine Monoclonal Antibodies Pak-1 and Pak-2. *Gastroenterol Jpn* 25:236-43, 1990.
102. Warshaw AL, Lee RH, Wood WC, et al: Sensitivity and Specificity of Serum Ribonuclease in the Diagnosis of Pancreatic Cancer. *Am J Surg* 139:27-32, 1980.
103. Lake Balaar G, McKavanagh S, Summerfield JA: Urinary Immunoreactive Trypsin Excretion: A Non-Invasive Screening Test for Pancreatic Cancer. *Lancet* 2:878-80, 1979.
104. Hamano H, Hayakawa T, Kondo T: Serum Immunoreactive Elastase in Diagnosis of Pancreatic Diseases. A Sensitive Marker for Pancreatic Cancer. *Dig Dis Sci* 32:30-6, 1987.
105. Gullo L, Pezzilli R, Ventrucci M: Serum Immunoreactive Elastase: Is It Useful for the Diagnosis of Pancreatic Cancer? *Pancreas* 3:335-8, 1989.
106. Frebourg T, Berceff E, Manchon N: The Evaluation of CA 19-9 Antigen Level in the Early Detection of Pancreatic Cancer. A Prospective Study of 866 Patients. *Cancer* 62:2287-90, 1988.
107. Satake K, Chung YS, 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* 2:23-41, 1991.
108. Sandberg AA, Rosenthal HE: Oestrogen Receptors in the Pancreas. *J Steroid Biochem* 5:660-75, 1974.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

109. Rosenthal HE, Sandberg AA: Oestrogen Binding Proteins in Rat Pancreas. *J Steroid Biochem* 9:113-340. 1978.
110. Corbishley TB, Iqbal MJ, Johnson PJ, Williams R: Progesterone Receptors in Malignant and Foetal Pancreatic Tissue. *IRCS Med Sci* 12:375-0. 1984.
111. Poussette A: Demonstration of an Androgen Receptor in Rat Pancreas. *Biochem J* 137:229-32. 1971.
112. Poussette A, Fernstad R, Thieve NO, Skudsfors H, Carlstrom K: Further Characterization of the Estrogen Binding Macromolecule in Human Pancreas. *J Steroid Biochem* 23:115-0: 1983.
113. Gustafsson JA, Poussette A: Testosterone Binding in Rat Pancreas. *Biochemistry* 14:3094-101. 1975.
114. Sandberg AA, Rosenthal HE: Steroid Receptors in Exocrine Glands: the Pancreas and Prostate. *J Steroid Biochem* 11:203-300. 1979.
115. Mendoza Hernández G, López Solache I, Rendón JL, Díaz Sánchez V, Díaz Sagoya JC: 17 Delta-hidroxiesteroil Dehidrogenase Activity in Canine Pancreas. *Biochem Biophys Res Co* 152:370-82. 1988.
116. Grossmann A, Docter AM, Bund P, Lane B: Role of Steroids in Secretion Modulating Effect of Triamcinolone and Estradiol on Protein Synthesis and Secretion from the Rat Exocrine Pancreas. *J Steroid Biochem* 10:1009-81. 1983.
117. Torres Barrera G, Fernández del Castillo C, Reyes E, Robles Díaz G, Campuzano M: Microcystic Adenoma of the Pancreas. *Dig Dis Sci* 32:454-8. 1987.
118. Fernández del Castillo C, Reyes E, Muñoz L, Campuzano M: Papillary Cystic Neoplasm of the Pancreas. A Rare, Surgically Treatable Tumor. *Rev Inv Clin (Mex)* 42:217-20. 1990.
119. Greenbury B, Duke D, Pym B, Iqbal MJ, Johnson P, Williams R: The Control of Human Pancreatic Adenocarcinoma Xenografts in Nude Mice by Hormone Therapy. *Br J Surg* 69:505-7. 1982.
120. Shearer MG, Tuggart D, Gray C, Imrie CW: Useful Differentiation between Pancreatic Adenocarcinoma and Chronic Pancreatitis by Testosterone Assay. *Digestion* 30:100-7. 1984.
121. Miltello C, Sperti C, Foresta C: Plasma Levels of Testosterone and Hypophysial Gonadotropins in Men Affected by Pancreatic Cancer. *Digestion* 30:122. 1984.
122. Fernández del Castillo C, Robles Díaz G, Díaz Sánchez V, Altamirano A: Pancreatic Cancer and Androgen Metabolism: High Androstendione and Low Testosterone Serum Levels. *Pancreas* 5:315-8. 1990.
123. Fernández del Castillo C, Díaz Sanchez V, Vitela Fascinetto G, et al: Testosterone Biotransformation by the Isolated Perfused Canine Pancreas. *Pancreas* 6:104-11: 1991.
124. Beahrs OH, Henson DE, Hutter RVP, et al, Eds.: *Manual for Staging of Cancer*. 3rd. Ed. Philadelphia; J.B. Lippincott, 1988.
125. Lankish PG, Schreiber A, Otto J: Pancreolauryl Test: Evaluation of a Tube-less Pancreatic Function Test in Comparison with Other Indirect and Direct Tests for Exocrine Pancreatic Function. *Dig Dis Sci* 28:490-3. 1983.

Marcadores Serológicos en Cáncer de Páncreas

120. Abraham GE, Mantinos FS, Garza R: *Radioimmunoassay for Steroids*. In Abraham GE, Ed.: *Handbook of Radioimmunoassay*. New York: Marcel Dekker, 1977: 501.
127. Frost PG, Reed NJ, James VIII: *The Aromatization of Androstendione by Human Adipose and Liver Tissue*. *J Steroid Biochem* 13:1427-31, 1980.
128. Pirke FM, Doerr P: *Plasma Dihydrotestosterone in Normal Adult Males and Its Relation to Testosterone*. *Acta Endocrinol* 79:357-65, 1975.
129. Walsh PC, Madden JD, Harrod NJ, et al: *Familial Incomplete Male Pseudohermaphroditism Type 2: Decreased Dihydrotestosterone Formation in Pseudovaginal Perineoscrotal Hypospadias*. *N Engl J Med* 291:944-9, 1974.
130. Koprowski H, Steplewski S, Mitchell K, et al: *Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies*. *Somat Cell Genet* 5:957-72, 1979.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA