

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

SERVICIO DE ONCOLOGÍA

UNIDAD DE TUMORES MIXTOS

UNIDAD DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

NIVELES SERICOS DE CA 19-9

COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRÚRGICA

EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PÁNCREAS

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :

ESPECIALISTA EN CIRUGIA ONCOLÓGICA

PRESENTA :

DR. JUAN FERNANDO ARAGÓN SÁNCHEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ROGELIO MARTINEZ MACIAS

CIRUJANO ONCOLOGO

JEFE DE LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS

SERVICIO DE ONCOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

MÉXICO D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“NIVELES SÉRICOS DE CA 19-9
COMO
PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRÚRGICA
EN
ADENOCARCINOMA
DE
CABEZA DE PÁNCREAS”**



DR. JUAN FERNANDO ARAGÓN SÁNCHEZ

SERVICIO DE ONCOLOGÍA

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.

MÉXICO D.F. 2007

AGRADECIMIENTOS

La hipocresía es la mejor cara del ser humano, retrato irrefutable de inferioridad y mediocridad, es la justificación más solícita por quien la ejerce, es la mejor arma para matar. Sinónimo de engaño y embate a la honorabilidad, es el desprestigio de uno mismo así del semejante; es envidia cubierta de odio, es orgulloso fracaso de lo anhelado. Sentimientos que conocía, pero no en su máxima expresión, enseñanzas al fin y al cabo que también encontré en estos tres años de preparación, conocimiento no menospreciado que seguro hará de mi mejor persona.

Impotencia.... no encuentro el mejor concepto, sin embargo la podría describir...es el no lograr unificar la idea de lo que es el éxito, es no desbordar en el prójimo un sentimiento de igualdad, no lograr en la gente entusiasmo, entrega o superación, es el fracaso de uno mismo.

La apatía.... suceso constante del diario vivir, murmullo incesante del alumnado, escudo imponente ante el entusiasmo, verbo envolvente que asfixia hasta matar, que apaga mi luz y cesa tu ser.

Las acciones enmascaran un fin, tal vez bueno o malo, sin embargo, a nadie le preocupa conocerlo; más peligroso es en aquellos que creen sin poner a juicio que toda acción siempre es mala o que conlleva una mala intención, lastima que no se preocupen por conocer la verdad, lastima, por que es lo que más les hace daño.

Gracias a Dios por haberme dado la mejor de las joyas, la más grande maravilla mi hija, María Fernanda.

Gracias a Ana Sánchez y Ángel Aragón, grandes arquitectos de mi ser y mi sentir, fieles personajes de mi historia, así como grandes héroes en mis batallas; consuelo máximo en mi adversidad y gran cura de todos mis males; gracias a ellos estoy aquí muchas gracias papás.

Una vez más, gracias a mi hermana Claudia Aragón, compañera incesante de mi andar, incondicional amiga y fuerte fiscal ante mis errores, esto también está dedicado a ti.

A mi esposa Ana María Delgado, por dedicarse a la fuerte tarea de tolerarme, por estar impulsándome a sobresalir, por no dejar, que la hipocresía y la falsedad me afectaran, por no dejarme caer en el abismo negro de la impotencia, por no dejarme ser apático, por ayudarme a desentenderme de todas esas telarañas, por ser mi compañera, por apoyarme, una vez más Te amo.

A diferencia de cirugía general, encontré muchas más personas interesadas en mi preparación, en mi deambular por los pasillos, por mi rectitud teórica, por mi proceder quirúrgico.

Mis agradecimientos....

Al Dr. Rogelio Martínez Macias, por haberme apoyado por mi paso en esta residencia, por estimularme profesionalmente e impulsarme a sobresalir, gracias por señalarme mis errores, por todos los consejos que me dio, por toda la experiencia y conocimientos en mi vertidos, espero no defraudarlo ya que la única forma con la que le puedo pagar todo eso es con mi gratitud, lealtad y amistad por siempre.

A la Dra. Rosalva Barra Martínez, por haberme encausado de la mejor forma durante los procedimientos quirúrgicos, por señalar mis atrocidades, por afinar mi destreza, por darme su confianza, muchas gracias por todo el tiempo dedicado, seguro no fue en vano y aunque no le guste el termino, para mi si fue... un maestro.

Al Dr. Luís Díaz Rodríguez, por darme seguridad y confianza en el quirófano, por todos los consejos producto de la experiencia acumulada durante su vida, que lastima no haberlo conocido antes.

Al Dr. Arturo Hernández Cuellar, promotor en mi enseñanza, muchas gracias por haber dejado la cirugía a su cargo en mis manos, por dirigirme en los procedimientos quirúrgicos, por no amedrentarse ante mis fallas y mi inexperiencia, por confiarnos la vida del que mas nos da el paciente.

Al Dr. Francisco Sandoval, por darme confianza, por mostrarme de manera clara y sutil el maravilloso mundo de la cirugía mamaria, por siempre tomarse el tiempo para enseñarme algo.

Al Dr. Edgar Román Bassaure, por siempre tener un buen concepto de mi, así como creer en mi persona, gracias por alentarme cuando lo necesitaba.

Al Dr. Alfonso Torres Lobatón, por haberme dado la oportunidad de conocer el maravilloso mundo de la oncología, por haberme permitido realizar la especialidad en mi querido hospital.

Al Dr. Miguel Angel Morales Palomares, por contagiar entusiasmo, y permitirnos desarrollarnos durante la cirugía.

Al Dr. Gerardo Mota y Dr. Roberto Mociños, que me permitieron desarrollarme quirúrgicamente por las tardes, gracias por su confianza.

Agradezco a la Dra. Fabiola Flores, medico radioterapeuta del servicio, que encauso este trabajo de la mejor forma y sin ningún interés mas que la enseñanza.

Al Dr. Roberto Tenorio, que ayudo a la realización de esta tesis y también me permitió desarrollarme como cirujano.

Al Dr. José Mario de la Garza, por permitirme piratearla la cirugía, siga así y nunca cambie.

Al Dr. Javier García Estrada, por sus clases de historia y dejarme entrar a quirófano.

Gracias en general a todos los médicos de los servicios de cirugía oncológica, que de una y otra manera ayudaron a realizarme.

Gracias a mis compañeros, Dr. Alejandro Quintana, Dra. Michelle Villavicencio, Dra. Gigiola Nichte-ha Garibaldi, Dra. Gabriela Nuñez y Dra. Paola Morales, aliados de múltiples batallas durante esta residencia, que dios los bendiga y que tengan mucha suerte en todo.

Gracias a los Drs. médicos residentes, Fabio Rico Morlan, Lucia Sarahi Alvarado, Gerardo Olivares, Mijael Toiber, Francisco Pérez, Raúl Cedillo, Miguel Flores Fajer, Algis Herrera y Cesar Escalona, por haberme dado mi lugar como medico residente de mayor jerarquía, por ser responsables con sus pacientes, por no abandonarlos; en verdad fue de gran aliento su llegada, me recordaron que no todo estaba perdido, sin lugar a dudas su lealtad, responsabilidad y empeño, los hace diferentes y merecedores de respeto por los residentes que en un futuro no muy lejano, estarán a su cargo; recuerden que el que sabe obedecer, sabe mandar y por lo tanto respetado es.

Gracias a mi querido Hospital General de México, fuente inagotable de conocimiento, todo lo que soy como medico y persona, se lo debo a sus pasillos, a sus pabellones, a todas las personas que en el trabajan, así como a todos los pacientes que acuden a el.



Dr. Francisco González Martínez
Director General de Enseñanza
Hospital General De México O.D

Dr. Alfonso Torres Lobatón
Profesor titular del curso de Cirugía Oncológica
Hospital General de México O.D

Dr. Rogelio Martínez Macias
Jefe de la Unidad de Tumores Mixtos
Hospital General de México O.D

Dr. Juan Fernando Aragón Sánchez
Residente de tercer año del curso de Cirugía Oncológica
Hospital General de México O.D.

Niveles Séricos del CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Índice	Paginas
Resumen.	9
Introducción.	11
Diagnóstico y Resecabilidad.	14
Procedimientos radiológicos.	15
Radiografías simples de abdomen	15
Ultrasonido abdominal.	15
Tomografía axial computarizada.	16
CPRE	18
Ultrasonografía endoscópica.	18
Ultrasonografía laparoscópica.	19
Marcadores tumorales.	20
Justificación.	25
Objetivo.	26
Diseño del estudio.	27
Materiales y métodos.	27
Resultados.	29
Discusión.	42
Conclusiones.	44
Bibliografía.	45
Anexos	50

“La clínica toma su orientación en las aulas y se aprende en la vida. Cualquier modesta inteligencia la alcanza si se enseña a observar.

Mal observador es el que ve lo que no hay o el que no ve lo que hay; el observador fino y sutil toca lo impalpable, ve lo recóndito; es neutral, frío, sin prejuicios; cuando el clínico parece que adivina es que hace análisis y síntesis fulgurantes, o que infiere por inconsciente analogía”

Dr. Gonzalo Castañeda.

Hospital General de México.

Niveles Séricos del CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Índice	Paginas
Resumen.	9
Introducción.	11
Diagnóstico y Resecabilidad.	14
Procedimientos radiológicos.	15
Radiografías simples de abdomen	15
Ultrasonido abdominal.	15
Tomografía axial computarizada.	16
CPRE	18
Ultrasonografía endoscópica.	18
Ultrasonografía laparoscópica.	19
Marcadores tumorales.	20
Justificación.	25
Objetivo.	26
Diseño del estudio.	27
Materiales y métodos.	27
Resultados.	29
Discusión.	42
Conclusiones.	44
Bibliografía.	45
Anexos	50

Niveles séricos de CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Resumen

Son varios los marcadores tumorales que pueden detectarse en sangre y otros líquidos orgánicos en pacientes con adenocarcinoma de páncreas, estos marcadores tienen un significado pronóstico claro en la enfermedad avanzada, sin embargo, para la enfermedad limitada (tumores pequeños) este valor pronóstico disminuye. Los principales marcadores séricos son: CA 19-9, CA 242, MUC 1, Antígeno Carcinoembrionario.

El CA 19-9 fue descrito por primera vez por Koprowski y cols. en 1979 (1), como marcador para carcinoma colorrectal, y desde esa fecha comenzó a ser un marcador importante utilizado en el protocolo de estudio del carcinoma de páncreas. El CA 19-9, es un glicolípido / monosialogangliosido que puede ser detectado en niveles menores a 40 U/ ml y su elevación puede ser vista en varios tumores incluyendo el pancreático, el hepatocelular, el gástrico y el ovárico.

También puede elevarse en condiciones benignas, tales como la obstrucción biliar extra hepática vista en pacientes con coledocolitiasis y pancreatitis secundaria. En la actualidad se considera como el estándar de oro para los nuevos marcadores que se pretenden utilizar en el estudio de esta enfermedad.

Son numerosos los estudios que demuestran que el CA 19-9 es un factor pronóstico, de ayuda en el diagnóstico y en la monitorización de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas (2). Sus niveles elevados se relacionan con el tamaño tumoral y la presencia de enfermedad en estadios avanzados, su utilidad se limita principalmente por el tamaño del tumor, ya que no suele elevarse en tumores menores de 3cm (3). Valores superiores a 1000 indican en la mayoría de los casos que el tumor es irresecable. Por otro lado hay varios estudios que muestran que en niveles mayores a 300 U/ml se correlacionan con enfermedad avanzada (4-7).

El cáncer pancreático, es una enfermedad letal con un alto índice de mortalidad, en la minoría de los pacientes (10-20%) que presentan enfermedad localizada la resección quirúrgica ofrece la única oportunidad de cura; desafortunadamente el determinar que pacientes tienen enfermedad localizada no es sencillo y frecuentemente hay metástasis en el momento de la laparotomía (25%).

La tomografía axial computada helicoidal contrastada, es el único método que permite detectar de forma mas exacta la resecabilidad, la cual varia de 75 a 80 % (8) y por otro lado predice irresecabilidad en un 100%. Los demás

procedimientos radiológicos o endoscópicos no mejoran significativamente la exactitud (9-11).

El CA 19-9 presenta una sensibilidad de entre 69 a 93%, y una especificidad que varía del 78 al 98% para la detección del adenocarcinoma pancreático, pero es inexacto para predecir resecabilidad (12).

En el presente trabajo analizaremos la relación del CA-19-9 como factor de resecabilidad quirúrgica, para pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas, los cuales asisten a la unidad de oncología del Hospital General de México O.D; mencionaremos la sensibilidad de la prueba así como la especificidad de la misma; de estas 2 variables se evaluará el punto de corte de mejor sensibilidad y especificidad de la prueba para así tomar un valor umbral (según una curva *ROC*) que determine la importancia de la prueba en los pacientes resecables o no.

Niveles séricos de CA 19-9 como predictor de resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Introducción

El carcinoma de páncreas es uno de los tumores más agresivos y de peor pronóstico con el que se enfrenta el ser humano. Su incidencia en las últimas décadas va cada vez en aumento, siendo de aproximadamente de 8-12 por 100 000 habitantes en países desarrollados (13), llegando con esto a posicionarse como la cuarta causa de muerte por cáncer en la población adulta.

En los Estados Unidos para el 2007 se presentan 37,170 nuevos casos con esta enfermedad, de los cuales para ese mismo año se presentó una mortalidad de 33,370 defunciones (14); esto nos permite evidenciar que la tasa de mortalidad es muy similar a la incidencia.

Para México, en la última evaluación del registro histopatológico de neoplasias malignas en el 2001, se menciona que para ese año se presentaron 444 nuevos casos con esta enfermedad, de los cuales 201 casos se reportaron en hombres para una tasa de 0.4 por 100 000 habitantes y en las mujeres se presentaron 243 casos para una tasa de 0.5 por 100 000 habitantes (15).

El pico de incidencia se encuentra entre los 70-80 años, y la edad promedio a la que se realiza el diagnóstico es de 60-65 años. Se presenta ligeramente más en los hombres en comparación con las mujeres (relación H:M; 1: 1.5) y el porcentaje de presentación en hombres se eleva un 30-40% cuando son afroamericanos.

En general, la supervivencia de los pacientes no tratados es pobre, la supervivencia global para 1 año es del 19% y para 5 años del 4%(16), si lo vemos en función de la tasa, la supervivencia a 2 años será de aproximadamente 10% cayendo drásticamente a 0-1% a 5 años con un tiempo mediano de supervivencia de 4-6 meses (13). Evidentemente la mejor tasa de supervivencia se ha observado en pacientes clasificados como T1N0M0, es decir tumores menores de 2 cms, sin presencia de ganglios linfáticos peripancreáticos, sin enfermedad a distancia ni involucro de la capsula pancreática, presentándose una supervivencia de 18-24% (14).

Varios son los factores de riesgo establecidos y relacionados con esta neoplasia, por ejemplo: el tabaquismo el cual contribuye a el desarrollo de esta neoplasia en un 20-30% de las personas fumadoras (17). A la vez el monóxido de carbono, nicotina, amonio, bencenos, nitrosaminas así como toxinas, carcinógenos e irritantes que contiene el humo del cigarrillo, se encuentran relacionados en 37% de pacientes no fumadores que en algún momento de su vida se encontraron en contacto con algún fumador o en su trabajo (18)

Se hallan identificados varios factores de riesgo demográficos que influyen en el desarrollo de esta neoplasia, es así que la edad avanzada, masculinos afroamericanos, bajo nivel socioeconómico, mujeres nativas de Hawai y Judíos Ashkenazi son susceptibles de presentarla.

La diabetes mellitus aumenta el riesgo relativo al doble de presentar carcinoma de páncreas, que aquellas personas que no son diabéticas, por lo que se cree que la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo se encuentran relacionados en la etiología de este carcinoma. De la misma manera se relacionan la cirrosis hepática, la pancreatitis, la dieta alta en colesterol y el antecedente de colecistectomía.

La realización de actividad física moderada o por lo menor caminar 1.5 horas por semana o mas, se encuentran relacionadas con una disminución de hasta 50% de presentar cáncer de páncreas (19).

De la misma manera, situaciones de exposición a ciertos componentes ocupacionales aumentan la probabilidad de cáncer de páncreas en un 12-29%, entre estas sustancias se encuentran: los solventes hidrocarbonatos clorados, el níquel y sus componentes o derivados, los hidrocarburos policíclicos aromáticos e insecticidas organoclorados. La pancreatitis aguda no hereditaria, el alcohol y la ingesta de café no presentan el sustento suficiente como para creer que influyen en el desarrollo de esta enfermedad.

Se encuentran asociados varios síndromes hereditarios con la presentación de esta enfermedad en aproximadamente 5% de los pacientes (20), de ellos podemos mencionar a la pancreatitis hereditaria, al síndrome de Lynch II, al cáncer hereditario ovario- mama, al Síndrome de Peutz Jeghers y a la ataxia telangiectasia. Se sabe que la activación del oncogén K-ras mas la inactivación de un gen supresor tumor (p53, DPC4, p16, y BCRA2) están asociados con el desarrollo de cáncer de páncreas (16).

Aproximadamente 95% de los tumores malignos del páncreas, provienen del parénquima exocrino y aproximadamente 66% de los mismos se localizan en la cabeza de dicha glándula. A continuación se enuncian las estirpes histológicas (14). (Tabla A)

MALIGNO	MALIGNIDAD MARGINAL
Carcinoma de células ductales (90%)	Tumor cístico mucinoso con displasia.
Carcinoma de células acinares	Tumor papilar mucinoso intraductal con displasia.
Carcinoma papilar mucinosa	Tumor sólido pseudopapilar
Carcinoma de células en anillo de sello	
Carcinoma adenoescamoso	
Carcinoma indiferenciado	
Carcinoma mucinoso	
Carcinoma de células gigantes	
Carcinoma ductal o acinar endócrino	
Carcinoma de células pequeñas	
Cistadenocarcinoma (seroso y mucinoso)	
Sin clasificación	
Pancreatoblastoma	
Neoplasia papilar cística	
Adenocarcinoma invasivo (mucinoso)	

Tabla A: Clasificación histológica de los tumores pancreáticos

20% de los tumores, se pueden localizar en el cuerpo o la cola del páncreas; e incluso muchas otras no llegan a determinar verdaderamente su extensión o localización. La diseminación ocurre por extensión directa (60-70%), por vía linfática, hematógena y por vía transcelómica; la principal diseminación linfática ocurre hacia los ganglios pancreáticos superiores y pancreatoduodenales. La afección hematógena se presenta hasta en un 70% al momento del diagnóstico.

85% de los pacientes con carcinoma de páncreas llegan a presentar clínicamente ictericia, la cual es secundaria a la obstrucción del colédoco intrapáncreatico, a la vez se presentan todos los síntomas derivados de la hiperbilirrubinemia (coluria, acolia, prurito etc.), sin embargo el síntoma más frecuente es la pérdida de peso, la cual se presenta hasta en 90% de los pacientes, el dolor prevalece en un 70% de los mismos siendo en los tumores del cuerpo y la cola la principal forma de manifestación; la instalación súbita de diabetes mellitus se puede presentar en 10% de los pacientes, la pancreatitis aguda puede ser una forma de manifestación de la enfermedad debido a que es secundaria a la obstrucción parcial del conducto pancreático (16).

Es pertinente tener en cuenta el diagnóstico de carcinoma de páncreas en aquellos pacientes que presenten pancreatitis aguda y que no se observe una causa obvia de la misma. Otros síntomas que pueden presentarse son el vómito y la náusea los cuales llegan a ser relacionados con la ictericia o con la presencia de obstrucción duodenal.

Dentro de la exploración física se presentan datos de ictericia, huellas de rascado secundarias en todo el cuerpo, así mismo la presencia de hepatomegalia o la presencia de dilatación de la vesícula biliar no dolorosa y palpable; por otro lado en la enfermedad avanzada se pueden encontrar datos de carcinomatosis peritoneal, como implantes palpables periumbilicales, adenopatías supraclaviculares izquierda o metástasis peritoneales emplastradas al recto y el denominado anaquel de Blumer.

Situaciones raras como la presencia de tromboflebitis migratoria y paniculitis nodular sistémica pueden ocurrir. El 70% de estos pacientes acuden en estadios clínicos avanzados o irresecables al momento del diagnóstico. Los pacientes a los cuales se les diagnostica esta enfermedad y que clínicamente y radiológicamente se presentan como resecables, 25% de estos en realidad no lo serán (21), la principal causa de irresecabilidad en pacientes con cáncer de páncreas es la invasión vascular la cual se presenta hasta en un 65%.

La probabilidad de resección quirúrgica, se llega a presentar desde el 30-50% (22,23) en algunas literaturas, hasta 10-20% en otras(12,24). En lo que si se concuerda, es que en aproximadamente un tercio de los casos, estos pacientes se encuentran con una enfermedad potencialmente curable, con una mediana de 14 meses de supervivencia posterior a la cirugía y en forma general 5-15% de supervivencia general a 5 años (25).

Diagnóstico y resecabilidad

En general los principales puntos a determinar en pacientes con carcinoma de páncreas, radica en establecer el diagnóstico y sobre todo evaluar la resecabilidad de dichos tumores. Los adelantos en el arsenal diagnóstico han permitido en esta enfermedad diagnosticarla en menor tiempo, lograr una mayor estadificación y tratar de evitar laparotomías innecesarias. A pesar de estos grandes adelantos en la tecnología, sigue habiendo sesgos en cuanto a obtener una adecuada probabilidad para predecir la resecabilidad en estos tumores.

Debido a que la frecuencia de esta enfermedad es relativamente baja, no existen programas de escrutinio adecuados para establecer y aplicar a la población, y por lo tanto no hay una prueba que sea barata, sensible y específica.

Es indispensable realizar una historia clínica cuidadosa y poner atención a los datos que ante la sospecha de esta enfermedad, traten de descartar enfermedad metastásica o locorregionalmente avanzada.

Procedimientos radiológicos

Radiografías simples abdominales: Se estima que el 2 a 4 % de los pacientes con calcificaciones pancreáticas visibles en las radiografías abdominales simples, tienen un carcinoma pancreático. Se han visto calcificaciones pancreáticas en el 10 % de los pacientes con cistoadenomas o cistadenocarcinomas. La clásica calcificación en forma de rayos solares de estas lesiones debe diferenciarse de las calcificaciones amorfas encontradas en los linfangiomas y hemangiomas del páncreas.

Si se practicaron estudios radiográficos contrastados para el diagnóstico diferencial de enfermedades del tracto gastrointestinal (carcinoma gástrico, úlcera péptica, síndrome de malabsorción), sus anomalías son orientadoras para el diagnóstico, evaluándose los signos indirectos de afección pancreática: desplazamientos del estómago, duodeno y eventualmente del colon.

Las tumoraciones inflamatorias crónicas de la cabeza del páncreas, los quistes, así como los carcinomas de la cabeza del páncreas, pueden ensanchar o desvían al duodeno. En las proyecciones laterales se evidencian los procesos expansivos retrogástricos. La radiografía seriada gastroduodenal muestra alteraciones en un tercio de los pacientes con cáncer de la cabeza pancreática. El ensanchamiento del marco duodenal, (signo del árbol invertido) y las compresiones extrínsecas con erosión o irregularidad del duodeno, son los signos que se investigan. El llamado signo de Frostberg o del 3 invertido (deformidad en E del asa en "C" del duodeno normal) también se encuentra en las alteraciones no malignas.

Los tumores del cuerpo y de la cola pueden deformar y aplanar el antro gástrico o se acompañan de rigidez de la pared gástrica, desplazamiento del estómago hacia adelante o del colon hacia abajo, pero las alteraciones radiológicas son menos frecuentes que en las lesiones de la cabeza del órgano.

Ultrasonido abdominal: Como sabemos, muchos de los pacientes con el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas tienen como sintomatología de inicio la presencia de ictericia, siendo esta el punto de partida para protocolizar estos pacientes; es por eso, que el ultrasonido abdominal es el primer examen diagnóstico que se utiliza. El ultrasonido abdominal presenta una sensibilidad del 70% y una especificidad del 90% en cuanto a diagnóstico se refiere, alcanzado un 25% de probabilidad no satisfactoria de adecuada evaluación. Este estudio nos puede proporcionar información a cerca del tamaño de la tumoración, del sitio de obstrucción (en caso de haberlo), del diámetro de la vía biliar y del conducto pancreático y por último la determinación de metástasis hepáticas.

La ecografía también facilita la realización de la punción aspiración con aguja fina, lo que proporciona alta precisión diagnóstica con baja tasa de complicaciones. Se ha comprobado (26) que con el uso combinado de la ecografía y marcadores tumorales, sobre todo el CA 19-9, se alcanza una sensibilidad del 96% y una especificidad del 85%.

Tomografía axial computarizada: Actualmente la tomografía convencional es inadecuada para determinar irresecabilidad. El páncreas normal aparece como estructura homogénea, delante de la vena cava y de la aorta.

Se requieren varios cortes transversales para visualizar todo el órgano, debido a su posición oblicua de abajo hacia arriba y de derecha a izquierda. La glándula está rodeada por una delgada capa adiposa que facilita su diferenciación del intestino vecino. La falta de este tejido graso, en pacientes muy delgados o en procesos infiltrantes, dificulta la identificación del páncreas. En estos casos, el medio de contraste hidrosoluble por vía bucal, permite reconocer con seguridad el tracto gastrointestinal y el páncreas. Los signos patológicos de mayor valor son la presencia de una masa localizada o un agrandamiento difuso de la glándula, pero debe destacarse la dificultad para visualizar pequeños tumores (1,5-2 cm.).

La imagen más común del cáncer pancreático, es la de una masa de baja densidad. La TAC también puede mostrar lesiones hepáticas focales, dilatación del sistema hepatobiliar del conducto pancreático o de ambas estructuras; desaparición de los planos peripancretáticos y edema o atrofia de la glándula.

Es un instrumento útil para precisar las etapas de la neoplasia y para el diagnóstico diferencial con la enfermedad pancreática inflamatoria, donde por lo general el plano adiposo que rodea la arteria mesentérica superior está indemne.

Actualmente la TAC es la técnica no invasiva más sensible y más específica para la detección de metástasis hepáticas de tumores de diferente origen. Sin embargo, en el caso del adenocarcinoma pancreático, detecta solamente dos tercios de los pacientes con metástasis hepática. También puede revelar linfadenopatía, invasión gastrointestinal, metástasis pulmonar e infiltrados o implantes peritoneales.

La tomografía helicoidal es la técnica más adecuada para obtener imágenes del páncreas. Con ella se detectan neoplasias intrapancreáticas por lo general mayores a 2 cms. Se deben obtener cortes de hígado y de páncreas de 5mm. En más del 95% de los casos este estudio es capaz de sugerir el diagnóstico de cáncer pancreático habitualmente por la presencia de una masa hipovascularizada o por la dilatación ductal.

Como sabemos la principal causa de irresecabilidad al momento del protocolo de estudio de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, es la presencia de infiltración vascular a la vena porta o a los vasos mesentéricos, lo cual se puede observar hasta en 65%. Las imágenes de la anatomía arterial reconstruidas en tres dimensiones son equivalentes a las angiografías convencionales que pueden ser obviadas.

La posibilidad de determinar el compromiso vascular con este estudio, ha eliminado la necesidad de practicar las angiografías convencionales. Para Phoa y cols. (27) en un estudio realizado a 113 pacientes con carcinoma de la cabeza pancreática con amplias susceptibilidad de resección, evaluaron los criterios tomográficos determinantes para la irresecabilidad de estos tumores. De su estudio concluyen que la tomografía helicoidal permite diagnosticar un alto riesgo de invasión en aquellos tumores que se determinan como resecables, siempre y cuando se tomen en cuenta los siguientes puntos como parámetros: la presencia de tumores que reduzcan la luz de la vena mesentérica superior o de la vena porta (28-30), o bien involucre circunferencial de la vena porta por el tumor en más de 90° de su circunferencia. Tomado en cuenta estos criterios, la tomografía alcanza una sensibilidad del 60% y un 90% de valor predictivo positivo en determinar resecabilidad.

Siendo más pragmáticos los criterios de irresecabilidad por medio de la tomografía son los siguientes: presencia de enfermedad metastásica (hígado o peritoneo), presencia de invasión a órganos (colon, hígado, estomago) y presencia de invasión vascular peripancreática, siendo más alto su porcentaje para predecir irresecabilidad alcanzado hasta un 98%, mientras que para predecir resecabilidad presenta un porcentaje de 80-85%, esta disminución en cuanto a la resecabilidad de la tumoración depende de la poca capacidad del estudio para determinar metástasis peritoneales o hepáticas menores a 2 cms y su poca precisión para determinar invasión vascular, por lo que se está tratando de evaluar la utilización de la tomografía denominada como multicorte con reconstrucción 3D, algo ilusorio a nuestra realidad.

En conclusión la TAC helicoidal, es el método de elección en el diagnóstico y el estadiaje de esta patología, tiene la capacidad de predecir irresecabilidad de entre un 70-80% (9,11,31), aunque hay literaturas que mencionan incluso un porcentaje de hasta el 90% (21), también permite la evaluación del tamaño del tumor sobre todo cuando este es mayor a 2 cms. Por último nos permite el estudio del involucro locoregional, y evalúa de forma adecuada la presencia de metástasis a distancia; sin embargo, tiene limitadas capacidades para identificar pequeñas lesiones hepáticas e implantes peritoneales.

Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE): Es el examen diagnóstico más sensible para el cáncer de páncreas. Sin embargo, no todos los pacientes con una masa en la cabeza pancreática potencialmente resecable deberán ser sometidos a este estudio (32); la CPRE presenta una sensibilidad del 95% y especificidad del 85%, con un éxito en predicción de diagnóstico mayor al 90%.

En los enfermos ictericos, sospechosos de presentar cáncer de páncreas, está indicada la CPRE si la ecografía y la TAC son dudosas. En estos casos, la CPRE diferencia la coledolitiasis de las obstrucciones malignas del colédoco y también puede visualizarse en forma directa el duodeno y la papila, de la misma manera pueden opacificarse los conductos pancreático y biliar, notándose las estenosis u obstrucciones radiológicas, sin dejar pasar el dato de obtener muestras citológicas por aspiración, punción y/o cepillado, mejorando así su rendimiento. La sensibilidad de la citología obtenida por cepillado es del 33 al 62%, en tanto que la especificidad alcanza al 100%. Desafortunadamente, el cepillado puede ser normal en más de un tercio de los pacientes con cáncer de páncreas.

En la pancreatografía son características de neoplasia, las alteraciones del conducto de Wirsung como: a) estenosis irregular, b) oclusión gradual o abrupta, c) desplazamiento del conducto o de alguna de sus ramas y d) extravasación del contraste en zonas de necrosis tumoral. En los tumores de la cabeza del páncreas, la obstrucción del Wirsung puede asociarse a la obstrucción brusca del tercio distal del colédoco (signo del doble conducto). En etapas avanzadas puede apreciarse durante la fase endoscópica la invasión de la pared duodenal (33).

Entre sus ventajas destacan que ante la presencia de una neoplasia avanzada, la CPRE permite, proporcionar paliación ya sea por medio de una esfinterotomía o por medio de la colocación de algún stent y como se había mencionado permite el diagnóstico citológico o histológico por medio del cepillado o de la toma de biopsia en forma directa.

Las complicaciones más importantes de la CPRE son el aumento de la amilasa sin repercusión clínica, la Pancreatitis (en un 1%), la colangitis y la sepsis que, aunque poco frecuentes, son muy peligrosas.

Ultrasonografía endoscópica: Este método sofisticado de diagnóstico presenta la ventaja de tener mayor sensibilidad en cuanto a la detección de tumoraciones menores de aquellas detectadas por TAC (tumores menores de 3 cms), también permite determinar invasión local y en cuanto a estadio nodal presenta un diagnóstico de certeza de entre 64-82%.

Si se trata de evaluar invasión vascular presenta una sensibilidad del 86% (sobre todo cuando hay invasión a la vena porta), por otro lado si se combina con una biopsia por aspiración, el diagnóstico citológico puede ser inminente, su desventaja radica en ser un equipo costoso, en tener que disponer de un endoscopista capacitado, (por lo que sus resultados pueden ser operador dependiente) y por último el no poder detectar metástasis a distancia.

Snady y cols. en artículo clásico determinan los criterios para evaluar resecabilidad puntualizando lo siguiente: se considera un tumor irresecable ante la presencia de a) Pérdida de interfase hiperecótica tumor / vaso, b) Tumor en el lumen vascular, c) Circulación colateral, d) Pared irregular del vaso/estrechez del lumen e) Infiltración parcial o completa del vaso (34).

Ultrasonografía por laparoscopia: Por medio de este método se permite obtener información acerca de la naturaleza de la lesión, es decir, establece si la lesión es sólida o quística y de la misma manera permite realizar citologías peritoneales, por otro lado clarifica la probabilidad de presencia de metástasis hepáticas profundas y determina invasión vascular. En contra se encuentra el necesitar también de personal capacitado y con experiencia para su realización.

En la actualidad es posible realizar la ultrasonografía por laparoscopia y por medio de ella evidenciar la existencia de invasión vascular o compromiso ganglionar en casos dudosos, permitiendo como resultado que el grupo de pacientes irresecables no sea llevado a una cirugía innecesaria (35,36,39). Otro hecho relevante es que aún en la ausencia de metástasis visibles, pueden existir células sueltas en la cavidad peritoneal que determinen el mismo efecto negativo sobre la supervivencia, las cuales son identificadas a través del lavado peritoneal (37-39).

En estudio realizado por Herrera y cols. (39), en veinte pacientes con el diagnóstico de tumores pancreáticos y ampulares a los cuales se les practicó laparoscopia diagnóstica con ultrasonido, se concluyó que en cinco pacientes se hizo evidente la invasión vascular sin metástasis, en tres pacientes ambas entidades estaban presentes y en cinco más no se evidenció ni compromiso vascular ni metastático, así mismo en 14 de 16 pacientes en los que se practicó lavado peritoneal se encontraron células útiles para el diagnóstico citológico; este estudio concluye que la laparoscopia con ultrasonido es un estudio útil en la estadificación de los pacientes con tumores de la encrucijada biliar y pancreática.

Schachter y cols. (40) en un estudio prospectivo de 67 pacientes evaluó el impacto de la ultrasonografía laparoscópica, encontrando que en 60% de los pacientes se aportó información determinante en evitar una laparotomía siendo así que en 31% de los pacientes se evitó una cirugía innecesaria.

Entre otros métodos diagnósticos se encuentran: la colangiografía percutánea transhepática, la cual su principal indicación surge ante la no posibilidad de realizar una CPRE, por ejemplo: en pacientes con cirugías previas de abdomen superior. Sin embargo, no determina resecabilidad. Otro estudio es la Colangiopancreatografía por resonancia magnética, la cual logra clarificar la anatomía del árbol biliar sin la necesidad de administrar medios de contraste. Magnuson y cols. (41) en un estudio con 25 pacientes con cáncer pancreático determinaron en un 96% en la identificación de la obstrucción biliar y determinaron de forma correcta la malignidad en el 84%.

Si comparamos el éxito diagnóstico de los métodos invasivos, encontraremos que la combinación de ultrasonido endoscópico y biopsia por aspiración alcanza un 96% de éxito; la tomografía o ultrasonido como guías para toma de una biopsia por aspiración alcanzan un no despreciable 93.6%, sin embargo son métodos con un mayor índice de complicaciones ya que son estudios que hasta cierto punto se realizan a ciegas; la CPRE presenta un 92% de éxito en cuanto al diagnóstico ya que permite la toma de biopsia directa o la realización de cepillado de la lesión para estudio citológico posterior.

No debemos olvidar que dentro del protocolo de estudio de los pacientes con adenocarcinoma de páncreas, es primordial como ya mencionamos el tratar de emitir un diagnóstico certero ante la sospecha de esta neoplasia y después de esto, claramente establecer la probabilidad de resección. Tenemos claro que los estudios antes mencionados presentan cierta sensibilidad y especificidad en determinar dicha resecabilidad, mas no así los marcadores tumorales que muchas veces solo se llegan a utilizar como auxiliar de este tipo de patologías.

Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales en esta patología no son sensibles ni específicos como métodos de *screening*, tienen limitada utilidad en aquellos pacientes con enfermedad temprana y en aquellos con enfermedad avanzada solo son pronóstico. Por lo general la elevación de los niveles séricos están relacionados con pobre sobrevida, sobre todo cuando sus elevaciones se presentan de forma postoperatoria. A continuación se observan los diferentes marcadores tumorales utilizados para diagnosticar , o como complemento del protocolo de estudio de los pacientes con cáncer de páncreas. (Tabla B).

Marcador tumoral	Valor normal	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
CA 494	(> 40 /mL)	90	94
CA 242	(> 184 /mL)	70	65
CA 50	(> 17 /mL)	71	71
SPAN-1	(> 400 /mL)	95	100
DU PAN-2	(> 4 /mL)	66	92
CA 12.5	(> 26 /mL)	49	72
<u>CA 19.9</u>	<u>(> 37/ mL)</u>	<u>79</u>	<u>98.5</u>

Tabla B: Marcadores tumorales utilizados en el diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas. (33).

En la tabla anterior podemos observar que el CA 19-9 es el mejor marcador sérico, solamente superado por el SPAN -1, el cual presenta una sensibilidad del 95% y especificidad del 100%, sin embargo este marcador implica mayor costo en su determinación y en nuestro medio no es tangible.

Con esto el CA 19-9 es el principal marcador sérico utilizado en la clínica, pues presenta una sensibilidad diagnóstica de entre 69-93% y una especificidad del 78 al 98%, su mayor utilidad a parte de lo antes descrito, radica en el pronóstico y en la monitorización después del tratamiento con cirugía o quimioterapia, sin embargo su utilidad y exactitud para predecir resecabilidad no es la mejor.

El denominado antígeno carbohidrato 19-9 fue descrito por primera vez en 1979 por Koprowski (42); este autor en el curso de una investigación para identificar una prueba sensible en el cáncer colonico, inoculó células tumorales de colón en ratones de experimentación, el producto de esta reacción antígeno anticuerpo inducida dio como resultado la obtención de un anticuerpo monoclonal denominado SW1116, el cual posteriormente fue utilizado en la identificación de un glicolípido denominado monosialogangliosido (CA 19-9), el cual era derivado de una lacto-N-fucopentosa, que se encontraba producida por las células del epitelio de los conductos biliares y pancreáticos.

El CA 19-9 puede encontrarse sintetizado desde la vida intrauterina, siendo en esta etapa sintetizado por las células epiteliales del tubo digestivo, del epitelio respiratorio así como de las células epiteliales de los conductos salivales y lagrimales; ya en el adulto se sintetiza por las células de los epitelios pancreáticos, biliares, gástrico, salival y endometrial (43).

Se consideran valores normales de CA 19-9 por debajo de 37 U/ml, sus elevaciones se hayan relacionadas en un 80-90% de pacientes con cáncer de páncreas, en 55-89% de los canceres gástricos, en 65% de los canceres colorrectales, en 25 a 51% de los hepatocarcinomas y colangiocarcinomas y ocasionalmente el carcinoma de ovario, útero o pulmón pueden causar elevaciones (43).

También hay procesos benignos que pueden llegar a elevar este marcador en la sangre, por ejemplo: la pancreatitis aguda, el pseudoquistes pancreático, la colangitis, hepatitis y cirrosis; procesos pulmonares como: tuberculosis, asbestosis, asma bronquial, fibrosis pulmonar y neumonía intersticial; alteraciones reumatológicas como el síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatopoliomiositis, artritis de células gigantes y polimialgia reumática. A pesar que todos estos procesos pueden causar elevación de este marcador, sus elevaciones no llegan a ser tan altas como en la enfermedad neoplásica (44).

El CA 19-9 se encuentra relacionado con los antígenos sanguíneos a y b (Lewis), esta relación esta dada ya que la enzima fucosiltransferasa que se encarga de la transformación de la L-N-fucopentosa a monosialogangliosido (Ca 19-9), no se sintetiza en aquellas personas negativas para esos antígenos (7-10% de la población), por lo tanto es el mismo porcentaje de población que no sintetiza este marcador tumoral (45-46).

A la vez, la presencia de hiperbilirrubinemia (prehepática, hepática, posthepática), promueve en los conductos biliares la elevación del CA 19-9 y por ende la elevación de sus niveles séricos, sobre todo esto se comienza a observar cuando la bilirrubina total se presenta mayor a 1.5- 2 veces su valor normal. Schlieman y cols. (31), toman en cuenta el sesgo que provoca la elevación de la bilirrubina y por un método matemático no descrito dividen el nivel sérico del marcador tumoral entre el valor sérico de la bilirrubina total siendo entonces, que si un paciente presenta un CA 19-9 de 1000 y una bilirrubina total de 8, el valor real del CA 19-9 será 125.

Entrando en materia, como se había mencionado entre las utilidades del CA 19-9 se encuentra el estar relacionado con el diagnóstico de carcinoma de páncreas y por ende con el tamaño tumoral y la enfermedad avanzada, para Fosmark (7), valores mayores a 300 U/ml se encuentran asociados son tumores avanzados, irresecables o metastáticos; para Barnés y cols. (47), estos valores son mayores a 600, González Barón (13) habla acerca de una cifra mayor a 1000 y por último Steinberg (48) señala que por arriba de 1656 estas tumoraciones seguramente serán avanzadas; en lo que si se concuerda es que en tumores menores de 3cm no suele elevarse el CA 19-9.

Para Ferrone y cols.(49), en un estudio realizado en 178 pacientes trató de establecer si diferentes niveles se encontraban relacionados a cierto estadio patológico después de la cirugía, a lo cual encontró que en estadio Ia, la mediana del marcador era de 21 U/ml; hablando del estadio Ib, la mediana que encontró fue de 86 U/ml y en el estadio IIb (N1), la mediana se presentó en 163 U/ml, por lo que se concluyó que no era un predictor absoluto del estadio clínico, pero que a mayor valor sérico de CA 19-9 se encuentre subyacente mayor carga tumoral.

Es bien sabido que niveles bajos de CA 19-9 antes de la cirugía se encuentran relacionados con mejor sobrevida después de la resección, para Montgomery y cols. (50) la sobrevida obtenida en estos pacientes fue de 34 meses contra 16 meses de aquellos que no tuvieron valores bajos, sobretodo cuando estos valores eran menores a 1056 U/ml; en este estudio se recalca que la disminución de los valores séricos dentro de los primeros 6 meses después de la cirugía implican mayor sobrevida así como mayor periodo libre de enfermedad; cuando los valores séricos de CA 19-9 eran menores a 180 y sucedía en los 3 primeros meses después de la resección, el pronóstico era mejor.

A la vez Ferrone y cols. (49), mencionan que los niveles de CA 19-9 menores a 200 U/ml eran fuerte predictor de sobrevida después de la resección, encontrando a un año 70% de sobrevida, a 3 años 36% y a 5 años 30%, sin embargo el problema con este estudio es que los pacientes a analizar, eran pacientes con estadio T1, T2, o con ganglios negativos, por lo que los resultados presentados por este autor deberán tomarse con reserva.

La respuesta a la enfermedad también puede ser valorada por medio de este marcador, para Halm y cols. (13,51) descensos iguales o mayores a 20% del valor inicial después de 4 semanas del tratamiento de Gemcitabina se encontraba relacionado con sobrevida de 228 días contra 111 días de aquellos que no presentaron esta disminución.

Para saber si el tratamiento quirúrgico fue óptimo, los valores de CA 19-9 pueden ser utilizados después de la cirugía, tratando de encontrar valores normales de este marcador 4 semanas después de la cirugía.

En cuanto a la neoadyuvancia, esta disminución debe obtenerse también 4 semanas después de iniciado el tratamiento, y debe obedecer a disminuciones iguales o mayores del 20% del valor inicial, por lo que el CA 19-9 permite determinar progresión o recurrencia, alcanzando en términos de sensibilidad 100% y especificidad del 88%, una ventaja de utilizar el marcador con este fin es que sus elevaciones suceden 8 meses antes de la presencia de alguna alteración radiológica.

Por lo tanto el marcador tumoral mas importante y de utilidad en el cáncer pancreático es el CA 19-9, por ser factor pronóstico de sobrevida posterior a la resección tumoral. Además permite la evaluación de la respuesta a la neoadyuvancia y a la paliación y por ende el seguimiento de esos pacientes.

Entonces, ¿Tendrá alguna implicación el determinar CA 19-9 como factor predictivo de resecabilidad?. Para algunos autores esta determinación tiene cierta sensibilidad y especificidad. Kilic y cols. (21) mencionan que los pacientes con valores elevados de CA 19-9 aún con evidencia clínica y radiológica de resecabilidad, pondrán en tela de juicio dicho cuestionamiento, ya que a pesar de tener características óptimas de cirugía hay un porcentaje el cual no será susceptible de resección.

Otro autor (8), menciona que a valores de 150 U/ml la sensibilidad para predecir resecabilidad es de aproximadamente 71% y especificidad del 68%.

En general, se puede decir que niveles tan bajos al valor sérico normal así como valores tan altos a 1000, pueden encontrarse relacionados con enfermedad irresecable (7,52). Con lo cual, en algunas instituciones estadounidenses al presentar en un paciente evidencia radiológica de resecabilidad así como clínica y valores elevados de CA 19-9, será mandatorio y criterio de selección para que en estos pacientes se realice una laparoscopia diagnóstica.

Justificación.

En general, no hay un acuerdo en la literatura acerca de la existencia de algún valor determinado de CA 19-9 a partir del cual se pueda tomar como referencia si un paciente es resecable o no; en general podemos afirmar como se comenta previamente, que la irrefutable utilidad de este marcador se concentra en la determinación o evaluación del diagnóstico, como predictor de sobrevida, así como parte del seguimiento en pacientes en tratamiento neoadyuvante o quirúrgico óptimo.

Con el siguiente trabajo se trata de determinar, el suceso y su implicación en la población que acude a nuestra institución, ya que como muchos centros hospitalarios de este país y del extranjero la incidencia de laparotomías innecesarias sigue siendo alta, atribuyendo alta morbilidad en un paciente que tal vez no lo requiera, o que ya no se encuentre justificado su realización.

Justificación.

En general, no hay un acuerdo en la literatura acerca de la existencia de algún valor determinado de CA 19-9 a partir del cual se pueda tomar como referencia si un paciente es resecable o no; en general podemos afirmar como se comenta previamente, que la irrefutable utilidad de este marcador se concentra en la determinación o evaluación del diagnóstico, como predictor de sobrevida, así como parte del seguimiento en pacientes en tratamiento neoadyuvante o quirúrgico óptimo.

Con el siguiente trabajo se trata de determinar, el suceso y su implicación en la población que acude a nuestra institución, ya que como muchos centros hospitalarios de este país y del extranjero la incidencia de laparotomías innecesarias sigue siendo alta, atribuyendo alta morbilidad en un paciente que tal vez no lo requiera, o que ya no se encuentre justificado su realización.

Objetivo

Determinar si los valores séricos de CA 19-9, son predictivos de resecabilidad en pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México con adenocarcinoma de cabeza de páncreas.

Saber si existe un valor umbral de CA 19-9 que pueda indicar resecabilidad en estos pacientes.

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, y transversal de aquellos pacientes sometidos a laparotomía exploradora, por parte de la unidad de tumores mixtos correspondiente al servicio de oncología del Hospital General de México O.D, en el periodo correspondiente de Enero de 1999 a Diciembre del 2004,

Material y Métodos

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas (histológico del espécimen o biopsias), sometidos a laparotomía exploradora en el periodo de 1999 a 2004 en el servicio de oncología del Hospital General de México O.D.

Los pacientes incluidos tenían que ser considerados como potencialmente resecables tanto clínica como radiologicamente.

Se excluyeron aquellos pacientes con histologías diferentes a adenocarcinoma, neoplasias ampulares, duodenales y de la vía biliar distal. Quedaron de lado los pacientes que acudieron a la consulta con la presencia de enfermedad metastásica, así como cualquier entidad diferente a cáncer de cabeza de páncreas que elevara CA 19-9.

Se categoriza el concepto de resecabilidad como aquellos pacientes en los cuales la neoplasia en cuestión se encuentre confinada al páncreas y que además no se encuentre evidencia tomográfica de involucro a vena y arteria mesentérica superior o a vena porta y que de la misma forma no presente enfermedad metastásica.

Se consideraron irresecables aquellos pacientes con la presencia de la neoplasia en cuestión por fuera del páncreas, así como presencia tomográfica de involucro vascular mesentérico o porta y también presencia de enfermedad metastásica.

Se realizó una revisión de los expedientes de estos pacientes en donde se analizaba edad, sexo, sintomatología, valores séricos de CA 19-9, descripción detallada y criterios de resecabilidad por tomografía, así como los hallazgos transoperatorios. Todos estos datos fueron vertidos en una hoja de recolección de datos.

Los datos recabados se recopilaron en una base de datos Excel para Windows XP, posteriormente se integraron para su presentación en tablas y graficas.

Se seleccionaron 4 puntos de corte para el marcador tumoral, la selección del nivel sérico del marcador tumoral se determinó en forma arbitraria a semejanza de trabajos previos.

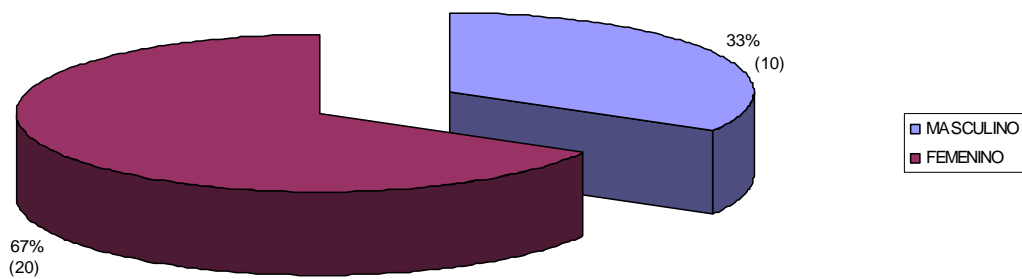
De estos 4 puntos de corte se analizaron las cuantificaciones séricas en tablas de 2x2, y se determinaron tanto la sensibilidad como la especificidad de cada uno de estos puntos de corte; posteriormente se utilizó una curva ROC (curva de características operativas para el receptor), la cual dará sustento estadístico a los valores séricos encontrados en nuestros pacientes y así mismo determinar si estos valores pueden tomarse en cuenta como predictores de resecabilidad. El valor umbral del CA 19-9 será aquel punto en donde un valor sérico tenga tanto la mejor especificidad como sensibilidad.

Resultados

En el período comprendido entre Enero de 1999 a Diciembre de 2004 se encontraron un total de 30 pacientes susceptibles de resección quirúrgica preoperatorio y que fueron sometidos a laparotomía exploradora en el servicio de oncología del Hospital General de México O.D.

De este total de pacientes, 20 correspondieron al sexo femenino mientras que 10 al sexo masculino (Gráfico 1).

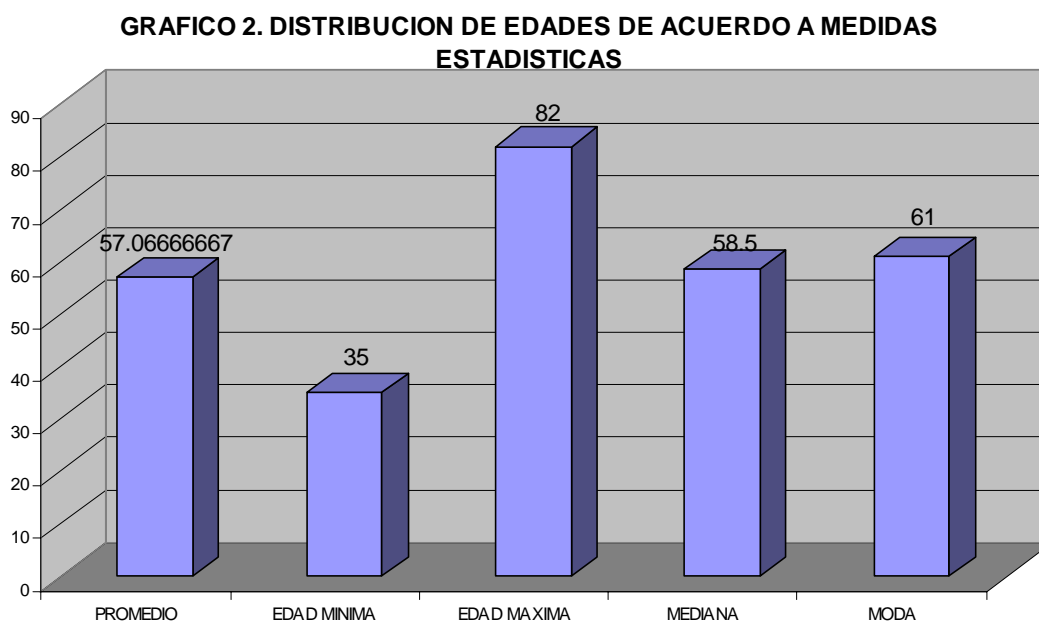
GRAFICO 1. DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO



N: 30

FUENTE: pacientes con diagnóstico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de

De acuerdo a la distribución por edades se encontró, que el paciente más joven cursaba con 35 años de edad, mientras que el mas longevo se encontraba con 82 años; el promedio de edad para el grupo de estudio fue de 57.06 años, siendo la mediana de 58.5 años, así la moda que se presento fue de 61 años. (Gráfico 2).

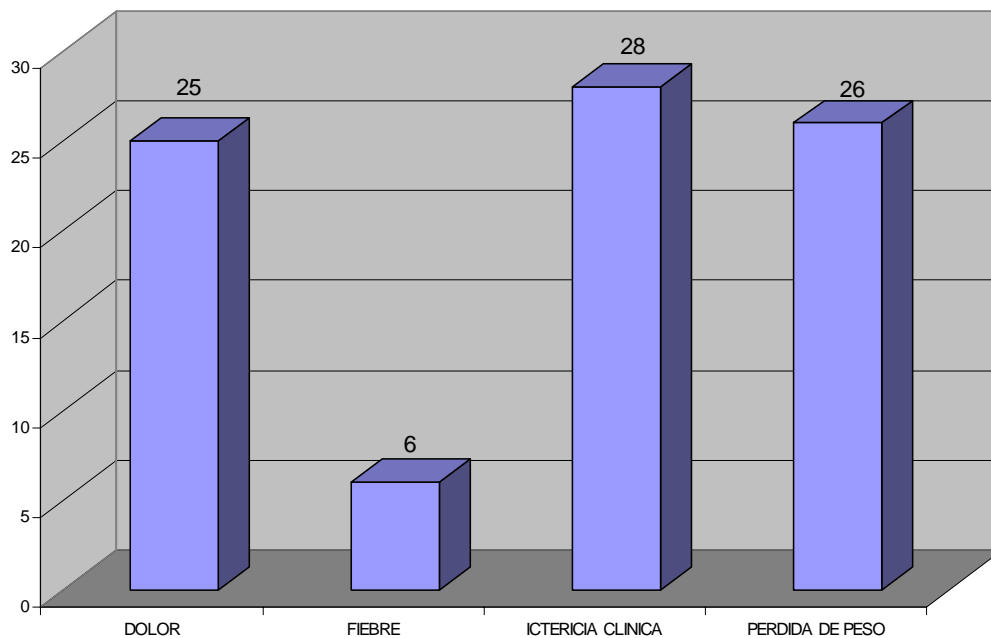


N: 30

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

La principal sintomatología presentada por este grupo de pacientes fue dolor, ictericia, fiebre y pérdida de peso, la frecuencia de los mismos correspondió de la siguiente manera: en 28 de los pacientes el síntoma mas frecuente fue la ictericia, para 25 de los mismos fue el dolor, así mismo en 26 pacientes se presento pérdida de peso y por último solo en 6 pacientes se encontró fiebre, de aquí que en orden de frecuencia se enuncia que la ictericia fue el síntoma mas frecuente seguido por una no clara diferencia entre la pérdida de peso y el dolor. (Gráfico 3).

GRAFICO 3. SINTOMAS REFERIDOS

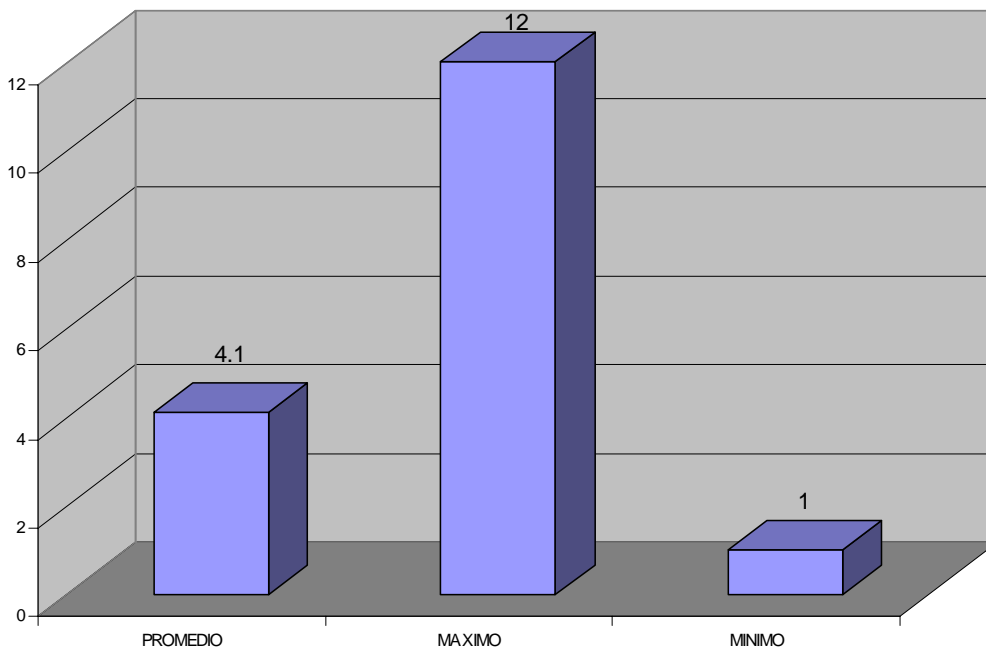


N: 30

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

El tiempo de presentación de los síntomas también fue graficado para dar una idea acerca de la evolución de la enfermedad en este grupo de pacientes a lo cual el promedio de meses que se encontró fue de 4.1 meses, hubo un paciente el cual se encontró con la sintomatología desde que inicio hasta que acude a la consulta del servicio, un paciente presenta 12 meses de evolución desde la instalación de su síntoma, se recuerda que todos estos pacientes fueron susceptibles de resección quirúrgica y que el tiempo de sintomatología no fue un factor de exclusión o inclusión para favorecer algún grupo de pacientes. (Gráfico 4).

GRAFICO 4. TIEMPO DE PRESENTACION DE SINTOMAS

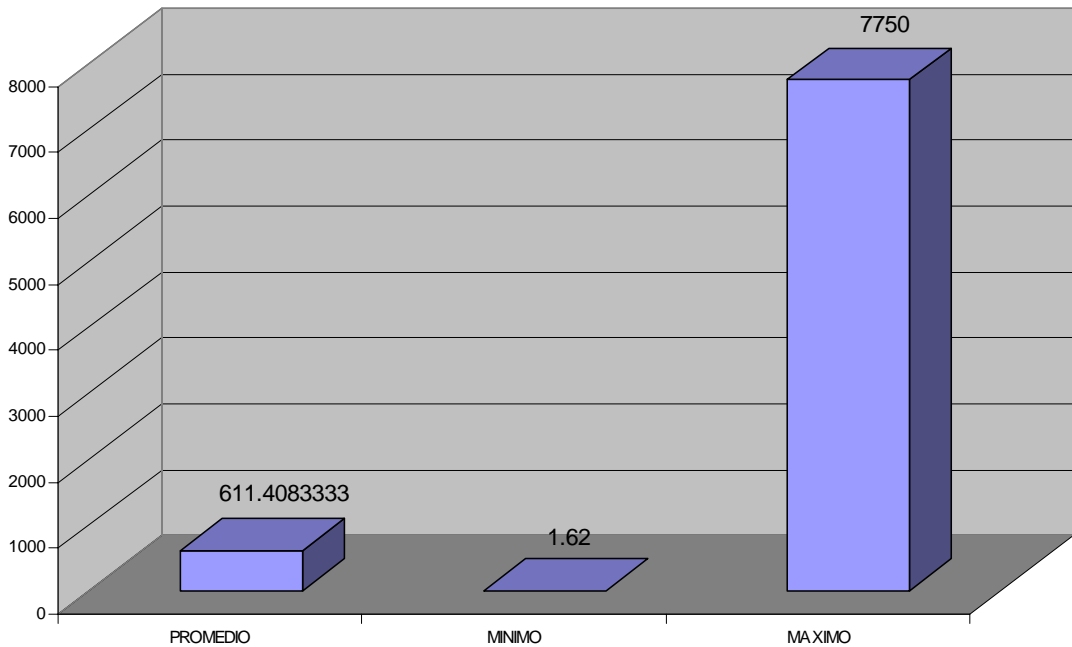


FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Graficando después del análisis del CA 19-9, encontramos que en los 30 pacientes de este estudio se encontraron valores del marcador tumoral hasta cierto punto controversiales y divergentes, en general el promedio del marcador tumoral de forma sérica fue de 611.40.

El paciente que con menor cantidad sérica del marcador tumoral estuvo en el rango de 1.62 U/ml, mientras que el que mayor cantidad de valor sérico obtuvo un rango de 7750 U/ml. Con lo cual podemos observar la amplitud entre los resultados. (Gráfica 5)

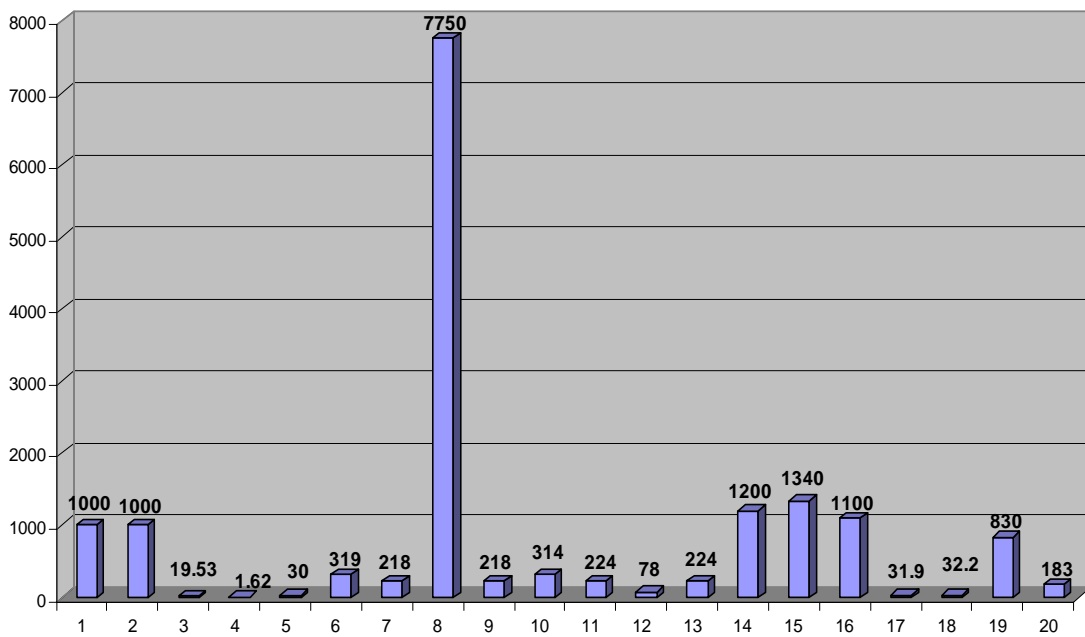
GRAFICO 5. VARIABLES DE CA 19-9



FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

De los 30 pacientes sometidos a laparotomía exploradora, solamente 10 (33%) fueron resecables, correspondiendo a 7 pacientes del sexo femenino y 3 del sexo masculino. De los 20 pacientes no resecables se observa que al graficarlos se comportan de manera heterogénea con amplias variabilidades del marcador tumoral. (Gráfico 6).

GRAFICO 6. NIVELES SERICOS DE CA 19-9 EN PACIENTES NO RESECABLES

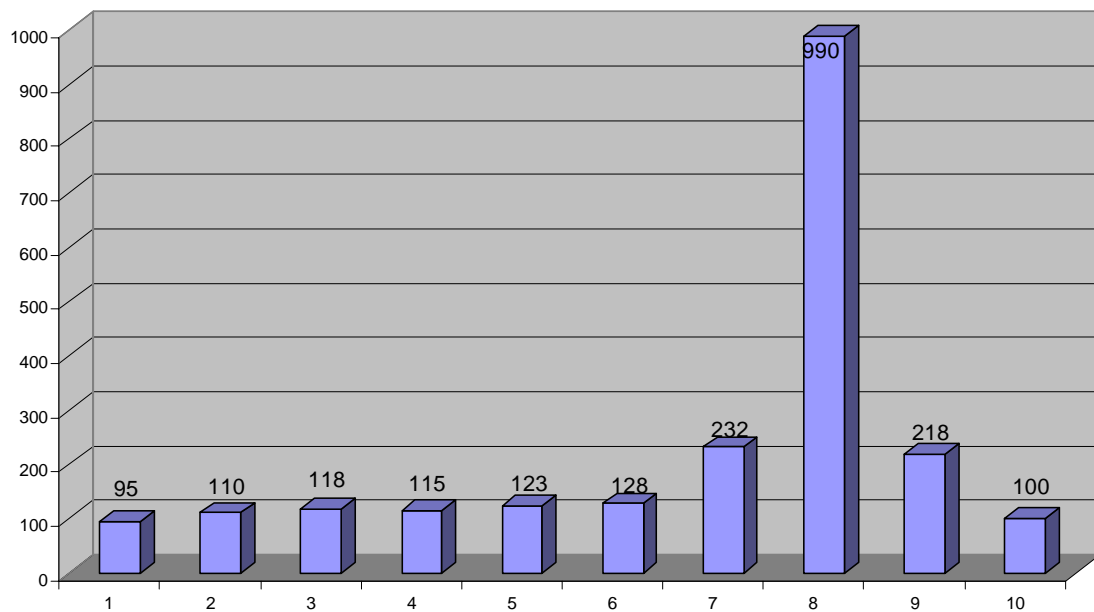


n: 20

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Hablando acerca de los pacientes del grupo de los resecables, las columnas se comportan mas homogéneas, solamente el paciente número 8 se encuentra con un valor sérico de 990, los restantes 9 pacientes no sobrepasa el valor sérico a más de 250 U/ml. (Gráfica 7).

GRAFICO 7. NIVELES SERICOS DE CA 19-9 EN PACIENTES RESECABLES

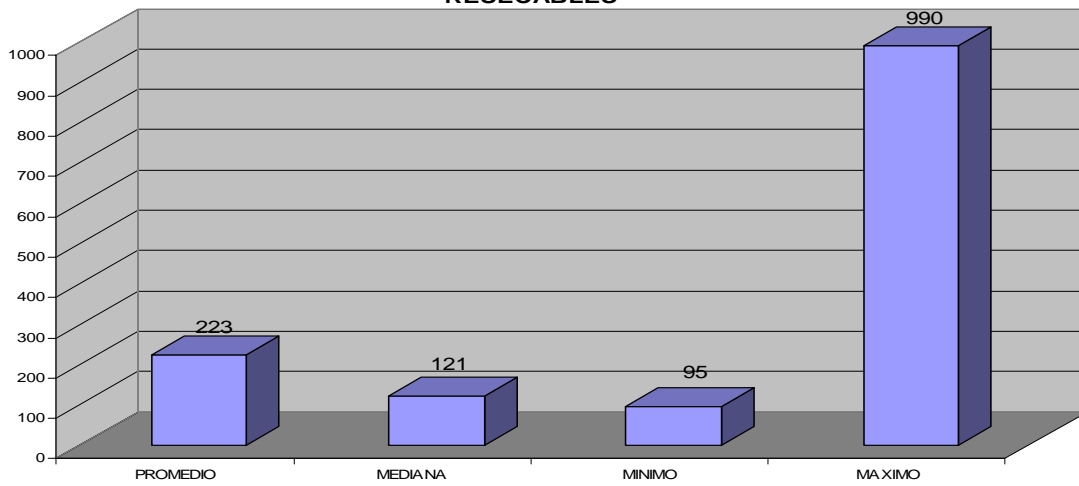


n: 10

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Analizando los valores séricos del CA 19-9 en el grupo de los pacientes resecables encontramos, que el promedio para este grupo fue de 223 U/ml, la menor cantidad sérica del marcador consto de 95 U/ml, mientras que el que mayor cantidad sérica obtuvo fue de 990, la mediana para este grupo fue de 121. (Gráfica 8).

GRAFICO 8. VALORES ESTADISTICOS PARA CA 19-9 EN PACIENTES RESECABLES



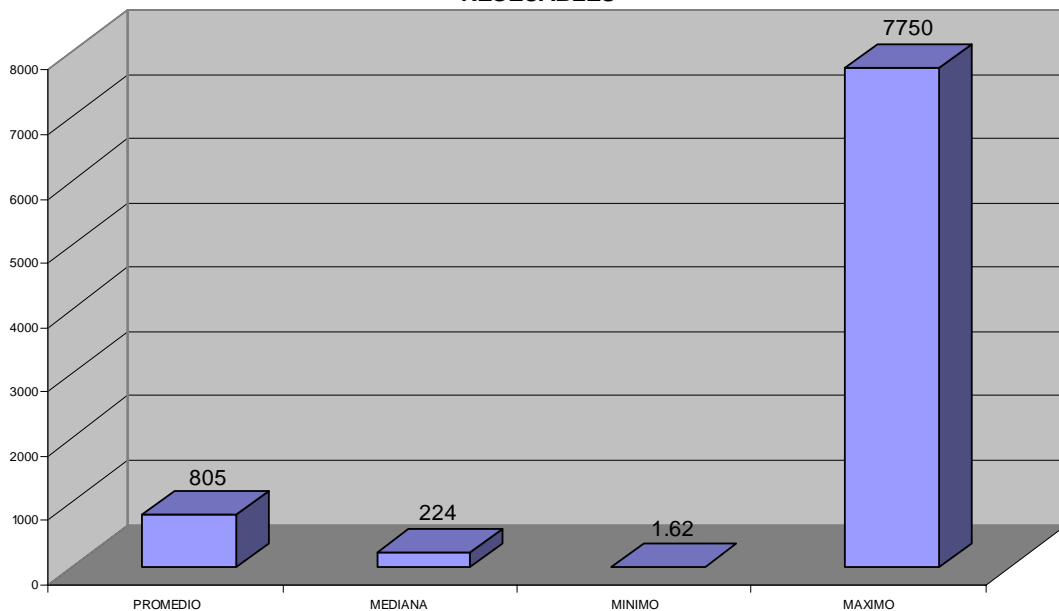
n: 10

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

Analizando al grupo de los pacientes no resecables, podemos observar que el promedio sérico del marcador tumoral fue de 805 U/ml, la mediana de estos pacientes fue de 224 .

Por otro lado en este grupo se encuentran los dos pacientes en los cuales hay mayor amplitud de variabilidad de los valores reportados, recordamos que el que menor cantidad sérica presento se encontraba en el rango de 1.62 U/ml en contraste con los 7750 U/ml del valor mas alto (paciente No. 8). (Gráfico 9).

GRAFICO 9. VALORES ESTADISTICOS PARA CA 19-9 EN PACIENTES NO RESECABLES



n: 20

FUENTE: pacientes con diagnostico de Adenocarcinoma de Páncreas sometidos a LAPE de 1999 al 2004 en el Servicio de Oncología del Hospital General de México.

A continuación se presenta la Tabla 1 de los resultados, en la cual se señala a los 10 pacientes resecables y las características tomográficas de los mismos, además de su comparación con los niveles séricos de Ca 19-9. De la misma manera podemos apreciar que la relación del marcador serico entre los pacientes 7, 8 y 9, y el tamaño tomográfico de sus lesiones, es discordante

TABLA 1. HALLAZGOS TOMOGRAFICOS REPORTADOS EN PACIENTES RESECABLES	CA 19-9
1.- NEOPLASIA DE CABEZA DE PANCREAS	95
2.- NEOPLASIA DE CABEZA DE PANCREAS	110
3.- NEOPLASIA DE CABEZA DE PANCREAS	118
4.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS	115
5.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS	123
6.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS	128
7.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 4X4 CM	232
8.- TUMOR A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS DE 3X3 CM	990
9.- TUMOR A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS DE 5X4 CM	218
10.- TUMOR DE 2X2 CM DEPENDIENTE DE CABEZA DE PANCREAS, MULTIPLES GANGLIOS RETROPERITONEALES	100

Ahora podemos ver en esta tabla la comparación de los hallazgos quirúrgicos de los 10 pacientes resecables, podemos observar una vez más que tanto en el paciente 7,8 y 9 se presentan tumores más grandes que los descritos por tomografía, de la misma manera podemos analizar que el paciente No.7 a pesar de tener un tumor más grande, tanto radiológico como quirúrgico, su nivel de marcador sérico se mantuvo por debajo del nivel del paciente No.8, supuestamente con un tumor más pequeño. (Tabla 2). Además se observa que en todos los pacientes excepto en uno se realizó procedimiento de Whipple con conservación pilórica.

Tabla 2. Procedimiento quirúrgico realizado y sus hallazgos.

HALLAZGOS QUIRURGICOS	CIRUGIA REALIZADA
1.- TUMOR EN CABEZA DE PANCREAS DE 5X4X4 CM, GANGLIOS EN LIGAMENTO GASTROCOLICO	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
2.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 1.5X1.1 CM	LAPE + WHIPPLE
3.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 1X1X0.5 CM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
4.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 2X2X2	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
5.- TUMOR DE 3X2X2 CM A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
6.- TUMOR DE 2X2 CM A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
7.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 5X4 CM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
8.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 4X4 CM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
9.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 3X4X3 CM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA
10.- TUMOR DE 5X3X4 CM A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORICA

En Tabla 3 se puede observar la variación de la sensibilidad y la especificidad para la prueba de los diferentes puntos de corte. Cuando el punto de corte se realiza a 121U/ml se encuentra una sensibilidad de 50% contra una especificidad del 70%; ahora bien, si el punto de corte lo llevamos a 200U/ml se presenta una sensibilidad de 70% con una especificidad del 65%; observando el comportamiento a un corte de 240U/ml la sensibilidad se eleva hasta 90% mientras que la especificidad cae al 45%; vemos entonces que tomando un corte a 1000U/ml, la sensibilidad no aumenta en demasía y se coloca en un 100%, en cambio la especificidad cae dramáticamente hasta el 20%.

Podemos observar entonces, que la relación entre la sensibilidad y la especificidad es inversamente proporcional, lo cual para fines estadísticos es lo correctamente esperado, podemos añadir que el punto de mejor sensibilidad y especificidad para nuestra prueba se encuentra entre 200U/ml y 240U/ml, ya que por arriba de 240U/ml la especificidad disminuye a expensas de la mayor sensibilidad.

Tabla 3. Relación de sensibilidad y especificidad a diferentes puntos de corte.

Punto de corte Ca19-9	Sensibilidad	Especificidad
121 U/ ml	50%	70%
200 U/ ml	70%	65%
240 U/ ml	90%	45%
1000 U/ ml	100%	20%

Para poder saber el mejor punto de corte, en donde se encuentra la mejor sensibilidad y especificidad para la prueba, utilizamos una curva de características operacionales para el receptor (ROC), La curva ROC es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre sensibilidad y especificidad: si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, sólo puede hacerse a expensas de disminuir al mismo tiempo la especificidad. Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería la diagonal que une los vértices inferior izquierdo y superior derecho. La exactitud de la prueba aumenta a medida que la curva se desplaza desde la diagonal hacia el vértice superior izquierdo. Si la discriminación fuera perfecta (100% de sensibilidad y 100% de especificidad) pasaría por dicho punto.

En el gráfico 10 podemos observar la curva *ROC* utilizada para este estudio, en donde el punto de mejor sensibilidad y especificidad corresponde a donde en el nivel sérico se cuantifica en 220U/ml, para esta cifra la sensibilidad corresponde a un 85%, mientras que la especificidad se presenta en un 65%, para este punto de corte el valor predictivo de la prueba se encuentra del 53 % y el valor predictivo negativo corresponde al 86%, lo cual indica que entre más sensible es una prueba mejor será su valor predictivo negativo; sería viable el obtener el valor numérico por debajo de la curva sin embargo no nos es útil puesto que no comparamos diferentes métodos diagnóstico.

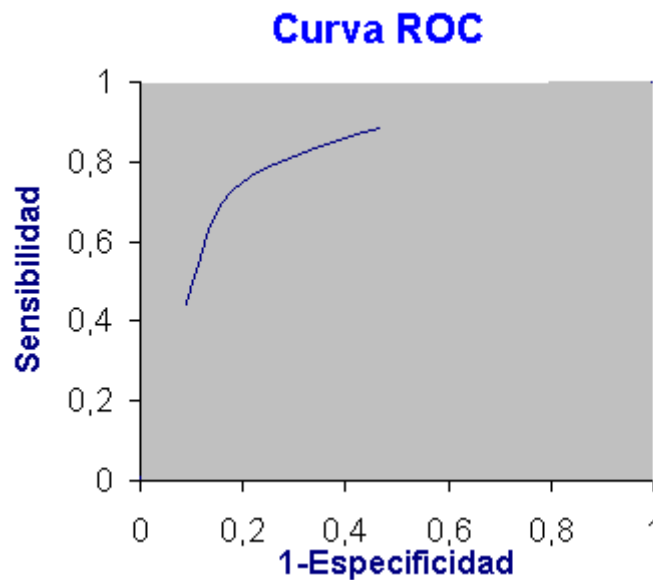


Gráfico 10. Curva *ROC*. Identifica el mejor punto de sensibilidad y especificidad para el estudio.

En conclusión, el CA 19-9 a un nivel sérico de 220U/ml (punto óptimo de sensibilidad y especificidad), demuestra que 85% de los pacientes por debajo de esta cifra serán resecables al momento de la laparotomía exploradora, mientras que el 65% podrán no serlo. Así mismo dentro del concepto del valor predictivo positivo y negativo para la prueba se menciona que el 53% de los pacientes por debajo de 220U/ml serán realmente resecables ante esta cifra, mientras que el 86% de los no resecables ciertamente lo serán al cuantificar dicho valor sérico.

Discusión.

El pronóstico de los pacientes con carcinoma de páncreas, no ha podido mejorar en los últimos veinte años (53), los avances que se han realizado han sido encaminados a la mejora en el diagnóstico y la estadificación de dichos pacientes.

El enorme progreso hecho en cuanto a las técnicas de tomografía axial computarizada contrastada, ha resultado benéfico para predecir resecabilidad y así prevenir laparotomías innecesarias. A pesar de esto, pueden haber metástasis peritoneales ocultas ó metástasis hepáticas menores a 1cm, que pueden pasar desapercibidas en 4 a 15% , además en un 4 a 19% el involucro vascular puede pasar por alto (48,54); por si fuera poco, hay un número sustancial de pacientes que se encuentran con enfermedad metastásica oculta, incluso en el momento de la cirugía exploradora, de ahí que la utilización de los marcadores tumorales en tratar de identificar pacientes con enfermedad irresecable haya sido considerada.

El CA 19-9, ha mostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección, progresión ó recurrencia de la enfermedad, y ha sido reportado como predictor de resecabilidad en cáncer pancreático. Fosmark y cols. (7), demostraron que los pacientes con niveles de CA 19-9 mayores a 300 U/ml presentaban tumores avanzados y que la resección raramente era posible en estos pacientes; Schlieman y cols.(31) en una serie de 89 pacientes, registraron enfermedad localmente avanzada en 25 de estos pacientes y enfermedad metastásica en 24 pacientes, en general, 49 pacientes (55.06%) se consideraron irresecables, los autores tomaron en cuenta valores séricos de 150 U/ml o más, como predictores de irresecabilidad en pacientes con carcinoma pancreático.

En nuestro estudio 20 pacientes (66%) se consideraron como irresecables. Por otro lado Mehmet Kilic y cols. (21) en reciente publicación hacen referencia a la predicción de la resecabilidad de forma preoperatoria con CA 19-9, encontrando que cuando los niveles séricos de CA 19-9 se reportaban con niveles de 256 U/ml , la especificidad y la sensibilidad del marcador para predecir resecabilidad era de 92.3% y 82.4% respectivamente. Su grupo de estudio estaba conformado por 51 pacientes, en los cuales de forma preoperatoria se evaluó la resecabilidad por medio de tomografía axial computarizada, 18 pacientes (33%) eran resecables y 33 pacientes (64%) eran tumores irresecables.

En nuestro estudio conformado de 30 pacientes, 10 fueron resecables (33%), mientras que 20 (66%) eran irresecables, con esto podemos observar que a pesar de la diferencia numérica entre nuestro estudio y el estudio de los autores antes citados la proporción porcentual es similar sobre todo comparándolo con el estudio turco, cabe mencionar que para este estudio, un valor sérico de 220 U/ml (Punto de corte por *ROC*), fue el mejor punto de corte para determinar la sensibilidad y especificidad óptimas para la prueba. Utilizando este valor sérico, la sensibilidad en cuantificaciones menores a 240 U/ml fueron del 85%, mientras que la especificidad era del 65% para predecir la resecabilidad en nuestros pacientes.

Hay varios estudios que muestran que la asociación de niveles elevados de CA 19-9 y tumores pancreáticos irresecables no esta bien dilucidada (31,55).

En la literatura se describe que niveles elevados de bilirrubina pueden disminuir el valor sérico del CA 19-9, y también se ha encontrado que pacientes que son positivos para el antígeno de Lewis, secretan de forma inadecuada CA 19-9, a pesar de ser una enfermedad avanzada.

Probablemente, esto se deba a la formación de cadenas entre los anticuerpos para estos antígenos y el CA 19-9 lo que hace indetectable a este último (46). En este estudio no se tomaron en cuenta dichos aspectos , ya que la determinación del antígeno Lewis no se realiza de forma protocolaria o por lo menos en la recopilación de los datos esto no se tomo en cuenta.

Así mismo Michel G. y cols (8) tratan de realizar un ajuste de los niveles de bilirrubina y los niveles de Ca 19-9 por medio de la división del nivel de bilirrubina entre el marcador tumoral, sin embargo no explica el por que realizarlo de esa manera, y tampoco especifica si es necesario realizarlo con algún tipo de bilirrubina en especial.

Conclusiones

Con esto queremos concluir que el CA 19-9 mas que un estudio predictor, es un estudio sugestivo de resecabilidad. Por lo tanto será necesario realizar un estudio en la población mexicana con un mayor número de pacientes tomando en cuenta aspectos como los niveles de bilirrubina y la determinación del antígeno Lewis, ya que como sabemos en este estudio no se determino de que manera estas dos situaciones clínicas afectan en nuestra población el verdadero valor sérico de CA 19-9.

Creemos que para valorar la resecabilidad, sería útil evaluar en nuestra población como la tomografía axial computarizada contrastada con cortes finos de aproximadamente 3mm (la cual en los pacientes de este estudio no se realizó) y la cuantificación sérica de CA 19-9 pueden aumentar el porcentaje de predicción en cuanto a resecabilidad. Así mismo y reflejando los resultados de este estudio, en los pacientes con criterios de resecabilidad tomográficos, y con valores por arriba de 240 U/ml , pueden ser candidatos a laparoscopia diagnóstica y así poder determinar la resecabilidad de estos tumores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K. et al. **Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies.** *Somatic Cell Genetics* 1979;5:957-71.
- 2.- Adam C. Berger, MD, Ingrid M. Meszoely, MD, Eric A. Ross, PhD, James C. Watson, MD, and John P. Hoffman, MD. **Undetectable Preoperative Levels of Serum CA 19.9 Correlate with improved Survival for Patients With Resectable Pancreatic Adenocarcinoma.** *Ann Surg Oncol* 2004; 11:644-9.
- 3.- Ikeda M, Okada S, Tokuyue K et al . **Prognostic factors in patients with locally advanced pancreatic carcinoma receiving chemoradiotherapy.** *Cancer.* 2001;3:490-495.
- 4.- Steinberg WM, Gelfant R. Anderson KK. Et al. **Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19.9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas,** *Gastroenterology.* 1966;90:343- 349.
- 5.- Tain F, Appert HE, Myles J, Howard JM. **Prognostic value of serum CA 19.9 levels in pancreatic adenocarcinoma.** *Ann Surg.* 1992;215:350-355.
- 6.- Van den Bosch RP, van Eijck CH, Mulder PG, Jeekel J. **Serum CA 19-9 determination in the management of pancreatic cancer.** *Hepatogastroenterology.*1996;43:710-713.
- 7.- Forsmark CE, Lamblase L, Vogel SB. **Diagnostic of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA 19-9.** *Pancreas.* 1994;9:731-734.
- 8.- Michel G, Schlieman, MD; Hung S. Ho, MD; Richard J. Bold, MD. **Utility of Tumor Markers in Determining Resectability of Pancreatic Cancer.** *Arch Surg/vol. 138, Sep 2003:951-954.*
- 9.- Riker A, Libutti SK, Bartlett DL. **Advances in the early detection, diagnosis, and staging of pancreatic cancer.** *Surg Oncol.* 1997;6:157-169.
- 10.- Pisters PWT, Lee JE. Vauthey JN, Charnsangavej C, Evans DB. **Laparoscopy in the staging of pancreatic cancer.** *Br J Surg.* 2001;88:325337.
- 11.- Freeny PC. **Computed tomography in the diagnosis and staging of cholangiocarcinoma and pancreatic carcinoma.** *Ann Oncol.* 1999;10:1217.

- 12.- Vogt DP. **Pancreatic cancer : a current overview.** *Curr Surg.* 2000;57:214-220.
- 13.- González Barón Manuel y cols. **Factores pronósticos en el cáncer de páncreas.** *Factores pronósticos de oncología. Segunda edición.* McGraw-Hill 2005. Cap. 10 pp 90.
14. - National Cancer Institute. **Pancreatic cancer.** *NCI Cancer.gov/esp.*
- 15.- **Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas 2001.**
- 16.- De Vita Vincent T. Jr.,MD, Hellman Samuel, MD, Rosenberg Steven A. MD, PhD. **Cancer of the Pancreas.** *Cancer. Principles and practice of oncology 7th edition. Section 3 pp 945.*
- 17.- Lowenfels AB, Maisonneuve P. **Environmental factors and risk of pancreatic cancer.** *Pancreatology 2003;3:1.*
- 18.- **Centers for Disease Control and prevention. National Center for Environmental Health Publication No. 01-0164, March 2001. World Wide Web URL: <http://www.cdc.gov/nceh/dls/report/>, 2001.**
- 19.- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. **Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer.** *JAMA 2001;286:921.*
- 20.- Lynch HT, Smyrk T, Kern SE, et al. **Familial pancreatic cancer: A review.** *Semin. Oncol.* 1996;23:251-275.
- 21.- Mehmet Kilic, MD; Erdal Göcmen, MD; Mesut Tez, MD; Tamer Ertan, MD; Mehmet Keskek, MD; Mahmut Koc, MD. **Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer.** *Can J Surg. Vol. 49, No.4 August 2006.*
- 22.- Bluemke DA, Cameron JL, Hruban RH, Pitt HA, Siegelman SS, Soyer P, et al. **Potentially respectable pancreatic adenocarcinoma: spiral CT assessment with surgical and pathologic correlation.** *Radiology 995;197:381±5.*
- 23.- Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, et al. **Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of respectability** *Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 1995;195: 327±32.*
- 24.- Matthew H. Katz a Thomas J. Savides b A.R. Moossa a Michael Bouvet. **An Evidence-Based Approach to the Diagnosis and Staging of Pancreatic Cancer.** *Pancreatology 2005;5:576–590.*

- 25.- Nishida T, Hirota S. **Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract.** *Histol histopathol* 2000;15:1293-1301.
- 26.- Nuñez López, R., Porta Etessam, J.: **Diagnóstico del carcinoma de páncreas.** *Pren. Méd. Argent.* 83: 416-422, 1996.
- 27.- S S K S Phoa, J W A J Reeders, J Stoker et al. **CT criteria for venous invasion in pancreatic head cancer.** *The British Journal of Radiology*, 73 (2000), 1159±1164.
- 28.- Loyer EM, David CL, Dubrow RA, Evans DB, Charnsangavej C. **Vascular involvement in pancreatic adenocarcinoma: reassessment by thin section CT.** *Abdom Imaging* 1996;21:202±6.
- 29.- Megibow AJ, Zhou XH, Rotterdam H, Francis IR, Zerhouni EA, Balfe DM, et al. **Pancreatic adenocarcinoma: CT versus MR imaging in the evaluation of respectability report of the Radiology Diagnostic Oncology Group.** *Radiology* 1995;195:327±32.
- 30.- Freeny PC. **Radiology of the pancreas.** *Curr Opin Radiol* 1991;3:440±52.
- 31.- Schlieman M.G, Hung S. **Utility Of tumor markers in determining respectability of pancreatic cancer.** *Arch Surg Vol: 138, Sept 2003*
- 32.- Fuhrman, G.M., Berger, D.H., Feig, B.W.: **Pancreatic adenocarcinoma. The M.D. Anderson surgical Oncology handbook.** Little, Brown Co. New York 1994, p. 224.
- 33.- Fazzini. R. **Cáncer de Páncreas “Clínica Quirúrgica” Hospital Municipal de San Isidro Servicio de Cirugía General Programa de Educación Medica de Postgrado Residencia de Cirugía 2002.**
- 34.- Snady H, Bruckner H, Siegel J, Cooperman A, Neff R, Kiefer L. **Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasion by potentially resectable pancreatic tumors.** *Gastrointest Endosc.* 1994 May-Jun;40(3):326-33
- 35.- John TG, Greig JD et al. **Carcinoma of the pancreatic head and periampullary region.** *Ann Surg* 1995; 221:156-164.
- 36.- Bemelman WA, De With LT, et al. **Diagnostic laparoscopy combined with laparoscopic ultrasonography in staging of cancer of the pancreatic head region.** *Br J. Surg* 1995; 82:820-824.
- 37.- Warshaw AL, et al. **Preoperative staging and assessment of resectability of pancreatic cancer.** *Arch Surg* 1990; 125: 230-233.

- 38.- Fernández del Castillo et al. **Further experience with laparoscopy and peritoneal cytology in the staging of pancreatic cancer.** *Br J Surg* 1995; 82:1127-29.
- 39.- Herrera Miguel y cols. **Utilidad de la laparoscopia con ultrasonido en la evaluación de resecabilidad de los tumores pancreáticos y ampulares.** *Gaceta médica de México Vol. 139 No. 1 2003.*
- 40.-Schachter et al. **The impact of laparoscopy and laparoscopic Ultrasonography on the management of pancreatic cancer.** *Arch Surg* 2000
- 41.- Cameron, J. L.:**The current management of carcinoma of the head of the pancreas.** *Annu Rev Med,* 460:361-70 1995.
- 42.- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K. et al. **Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies.** *Somatic Cell Genetics* 1979;5:957-71.
- 43.- M. A. Medranda Gómez, P. Paricio Núñez, A. Tovar Martínez, F. Ferrer Marín, P. González Martínez y M. J. García Puche. **CA 19.9 y fibrosis pulmonar.**
- 44.- Goetz M, Steen PD. **False elevation of CA 19.9 levels in a patient with a history of pancreatic cancer.** *Am J Gastroenterol* 1997; 92 (8): 1390-1.
- 45.- Adam C. Berger, MD, Ingrid M. Meszoely, MD, Eric A. Ross, PhD, James C. Watson, MD, and John P. Hoffman, MD. **Undetectable Preoperative Levels of Serum CA 19.9 Correlate with improved Survival for Patients with Resectable Pancreatic Adenocarcinoma.**
- 46.- Ritts RE, Pitt HA. **CA 19-9 in pancreatic cancer.** *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:93-101.
- 47.- Barnés A. et al. **Staying laparoscopy por pancreatic cancer should be used to select the best means of payation and not only to maxiized the resecability rate.** *J Gastrointestinal Surg.* 1999; 3:111-118
- 48.- Steinberg WM, Gelfant R. Anderson KK. Et al. **Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19.9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas,** *Gastroenterology.* 1966;90:343-349.
- 49.- Cristina R Ferrone et al. **Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma** *J Clin Oncol* 2006; 24 Num. 18 pp. 2897-2902.

50.- Montgomery RC, Hoffman. **Prediction of recurrence and survival by post resection Ca 19-9 values in patients with adenocarcinoma of the pancreas.** *Ann Surg Oncol* 4:551-556, 1997.

51.- Halm U et al. **Decreased of CA 19-9 during chemotherapy with Gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer.** *Br J Cancer* 2000; 82:1013.

52.- Yasue M, Sakamoto M et al. **Prognostic values of preoperative and postoperative CEA and CA 19-9 levels in pancreatic cancer.** *Pancreas* 1994 9: 735-740.

53.- Sener SF, Fremben A, Menck HR, et al, **Pancreatic cancer: a report of treatment and survival trends for 100,313 patients diagnosed from 1985-1995, using the National Cancer Database.** *J Am Coll Surg* 1999;189:1-7.

54.- Raymond E, Boige V, Faivre S, et al. **Dosage adjustment and pharmacokinetic profile of innotecan in cancer patients with hepatic dysfunction.** *J Clin Oncol.* 2002;20:4303-4312.

55.- Mann DV, Edwards RS, Ho Siglazer G. **Elevated tumour marker CA 19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice.** *Eur/ Surg Oncol.* 2000;26:474-9.

ANEXOS

Gráfica 1. Distribución de pacientes por sexo.	29
Gráfica 2. Distribución de edades de acuerdo a medidas estadísticas.	30
Gráfica 3. Síntomas referidos.	31
Gráfica 4. Tiempo de presentación de síntomas.	32
Gráfica 5. Variables de CA19-9.	33
Gráfica 6. Niveles Séricos de CA 19-9.	34
Gráfica 7. Niveles Séricos de CA 19-9 en pacientes resecables.	35
Gráfica 8. Valores Estadísticos para CA 19-9 en pacientes resecables.	36
Gráfica 9. Valores estadísticos para CA 19-9 en pacientes no resecables.	37
Gráfica 10. Curva ROC	41
Tabla 1. Hallazgos Tomográficos. reportados en pacientes resecables.	38
Tabla 2. Procedimiento quirúrgico realizado y sus hallazgos.	39
Tabla 3. Relación S-E.	40
Tabla A. Clasificación histológica de tumores pancreáticos.	13
Tabla B. Marcadores tumorales utilizados en Adenocarcinoma de páncreas.	21