



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**ESTADO ACTUAL DEL NIVEL SERICO DEL CA 19-9 COMO
PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN
ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

CIRUGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. CESAR ANTONIO NEVAREZ GRABER

Dr. Juan Fernando Aragón Sánchez

Asesor Teórico

Dr. Carlos Lara

Asesor Metodológico

MÉXICO, DF.

2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**ESTADO ACTUAL DEL NIVEL SERICO DEL CA 19-9 COMO PREDICTOR
DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA
DE PANCREAS**

INDICE	PÁGINA
I. Resumen	1
II. Introducción	2
III. Marco teórico referencial	2
IV. Diagnóstico y Resecabilidad	4
V. Procedimientos Radiológicos	5
VI. Radiografía simple de abdomen	5
VII. Ultrasonido abdominal	6
VIII. Tomografía computada	6
IX. CPRE	7
X. Ultrasonografía endoscópica	7
XI. Ultrasonografía laparoscópica	7
XII. Marcadores tumorales	8
XIII. Utilidad de los niveles de CA 19-9 en suero para evaluar Estadio del cáncer páncreas y determinación de resecabilidad Quirúrgica.	9
XIV. Justificación	11
XV. Objetivo	11
XVI. Diseño del estudio	11
XVII. Materiales y métodos	11
XVIII. Resultados	12
XIX. Discusión	19
XX. Conclusiones	20
XXI. Bibliografía	21

ESTADO ACTUAL DEL NIVEL SERICO DEL CA 19-9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS.

Resumen

ADENOCARCINOMA DE PANCREAS es una de las más letales neoplasias malignas del humano, la relación incidencia mortalidad es de 1:1, la sobrevida global a los 5 años de estos enfermos se estima en 1 a 4%. Posterior a la resección quirúrgica la sobrevida se encuentra solamente entre 10-29%. En un porcentaje importante los pacientes se presentan con enfermedad avanzada o metastásica al momento del diagnóstico, una pequeña cantidad tienen indicación para cirugía según resultados de estudios de imagen previos, y solo una minoría serán susceptibles de resección al momento de la exploración quirúrgica. Exploraciones innecesarias resultarían en incremento del riesgo quirúrgico y retraso en el tratamiento sistémico.

El punto álgido de esta enfermedad radica en establecer el diagnóstico y sobre todo valorar la resecabilidad y lograr una estadificación en menor tiempo, mediante el arsenal diagnóstico disponible. La TC helicoidal es el método de elección en el diagnóstico y el estadiaje, tiene la capacidad de valorar el involucro locoregional y la presencia de metástasis a distancia, alcanza una sensibilidad del 60% con un 90% de valor predictivo positivo en determinar resecabilidad, y un 98% para predecir irresecabilidad. Una gran variedad de marcadores tumorales han sido propuestos para el diagnóstico temprano y predecir el pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas. Sin embargo la utilidad de estos marcadores es significativamente limitada por su pobre sensibilidad y alta tasa de falsos positivos. El CA 19-9 es sin duda el mejor marcador sérico con sensibilidad diagnóstica entre 69 y 93% y una especificidad del 78 al 98%, y está relacionado con el antígeno de Lewis componente normal de la secreción exocrina epitelial presente en las membranas de los eritrocitos. El antígeno también se encuentra en cierto grado en la excreción biliar producido en la célula epitelial biliar, puede también estar elevado en procesos benignos como pancreatitis y en colestasis de diverso origen. Se ha encontrado un valor predictivo negativo del 95.8% con valor predictivo positivo del 72%.

El valor pronóstico de los niveles en suero del CA 19-9 ha sido demostrado en pacientes postoperados de cáncer de páncreas y su asociación con sobrevida, enfermedad residual o metástasis ocultas. De manera similar se ha descrito como índice de respuesta a tratamiento con terapia sistémica, su utilidad como predictor del estadio de la enfermedad y de la resecabilidad; de tal manera que valores de $< 100\text{U/mL}$ se correlaciona con resecabilidad en 41-80%, y niveles séricos $>100\text{ U/mL}$ sugiere enfermedad avanzada o metastásica en un 60-85%; aunque si bien 10-15% de los pacientes con niveles normales del marcador preoperatorio se presentan con enfermedad irresecable a la exploración quirúrgica. Los niveles séricos del CA 19-9 proveen información pronóstica en cuanto al estadio de la enfermedad, sin embargo no debe ser catalogado como único criterio para determinar resecabilidad. Según nuestro análisis en los pacientes con adenocarcinoma de cabeza de páncreas que asistieron a la unidad de oncología del Hospital General de México, el valor sérico del CA 19-9 en 218 U/mL , demostró que el 85% de los pacientes por debajo de este valor serán resecables al momento de la exploración quirúrgica, mientras que el 65% no lo serán. La expresión del antígeno de Lewis y la hiperbilirrubinemia como modificadores de los niveles del marcador, así como la determinación de criterios radiológicos de TC de cortes de 3 mm y su papel en el incremento en la eficacia pronóstica de resecabilidad junto al CA 19-9, deben ser analizados en posteriores estudios.

ESTADO ACTUAL DEL NIVEL SERICO DEL CA 19-9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS.

INTRODUCCION

ADENOCARCINOMA DE PANCREAS es una de las neoplasias malignas más letales del humano que se encuentra en 8vo y 9no lugar de incidencia de mortalidad a nivel mundial entre hombre y mujer respectivamente. En los Estados Unidos en el 2008 se diagnosticaron 37.680 nuevos casos y de estos 34.290 murieron, la relación incidencia mortalidad fue de 1:1 ilustrando la letalidad del Adenocarcinoma de páncreas. La sobrevida global a los 5 años de estos enfermos se estima en 1 a 4%, relacionado con la características agresivas de la neoplasia, como diseminación local temprana y metástasis, así como la resistencia a la radioterapia y mayoría de terapia sistémica, de tal manera que la resección quirúrgica radical es la piedra angular en el tratamiento. El diagnóstico en etapas tempranas y tratamiento radical es el objetivo principal para impactar en el periodo libre de enfermedad así como también la sobrevida global de estos pacientes. Posterior a la resección quirúrgica la sobrevida se encuentra solamente entre 10-29%. Sin embargo estudios previos indican que el 40% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y otro 40% se encuentran localmente avanzados. El restante 20% de estos pacientes se presentan con indicación para cirugía, según resultados de estudios de imagen previos, aunque si bien la mitad de estos pacientes serán susceptibles de resección al momento de la exploración quirúrgica. El mejoramiento constante de las técnicas radiológicas diagnósticas y la evaluación de la utilidad los valores séricos de los marcadores tumorales como predictores de resecabilidad, están encaminadas a evitar exploraciones innecesarias que resultaran en incremento del riesgo quirúrgico y retraso en el tratamiento sistémico.

Marco teórico referencial

La efectiva predicción de resecabilidad en pacientes con ACP es crucial para facilitar el apropiado manejo de estos pacientes. En los últimos años los investigadores han encontrado por el especial interés en esta premisa, en los niveles de CA 19-9, Ultrasonido endoscópico, Tomografía computada, y hallazgos en Laparoscopias estadificadoras, métodos sensibles y específicos para intensificar la eficacia y predecir resecabilidad previo a la cirugía.(1).

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; 1:5) y el porcentaje de presentación en hombres se eleva un 30-40% cuando son afroamericanos.

Varios son los factores de riesgo establecidos y relacionados con esta neoplasia; el tabaquismo el cual contribuye al desarrollo de esta neoplasia en un 20-30% de las personas fumadoras (2). 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 (3).

Se hallan identificados varios factores de riesgo demográficos que influyen en el desarrollo de esta neoplasia, 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 actividad física moderada o por lo menos el caminar 1.5 horas por semana o más, se encuentra relacionado con una disminución de hasta 50% de presentar cáncer de páncreas (4).

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 pensar 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 (5), de ellos podemos mencionar a la pancreatitis hereditaria, el síndrome de Lynch II, al cáncer hereditario Ovario-Mama, el síndrome Peutz Jeghers y a la ataxia-telangiectasia. Se sabe que la activación del oncogen K-ras más la inactivación de un gen supresor de tumor (P53, DPC4, P16 y BRCA2) están asociados con el desarrollo de cáncer de páncreas (6).

Aproximadamente el 95% de los tumores malignos del páncreas, provienen del parénquima exocrino y aproximadamente el 66% de los mismos se localiza en la cabeza de dicha glándula. A continuación se enuncian las estirpes histológicas (14). (Tabla 1).

MALIGNO	MALIGNIDAD MARGINAL
CARCINOMA DE CELULAS DUCTALES (90%)	TUMOR CISTICO MUCINOSO CON DISPLASIA
CARCINOMA DE CELULAS ACINARES	TUMOR PAPILAR MUCINOSO INTRADUCTAL CON DISPLASIA
CARCINOMA PAPILAR MUCINOSO	TUMOR SOLIDO PSEUDOPAPILAR
CARCINOMA EN CELULAS EN ANILLO DE SELLO	
CARCINOMA ADENOESCAMOSO	
CARCINOMA INDIFERENCIADO	
CARCINOMA MUCINOSO	
CARCINOMA DE CELULAS GIGANTES	
CARCINOMA DUCTAL O ACINAR ENDOCRINO	
CARCINOMA DE CELULAS PEQUEÑAS	
CISTADENOCARCINOMA (SEROZO Y MUCINOSO)	
PANCREATOBLASTOMA	
NEOPLASIA PAPILAR QUISTICA	
ADENOCARCINOMA INVASIVO (MUCINOSO)	

Tabla No.1.- Tipos histológicos del cáncer de páncreas.

20% de los tumores se pueden localizar en el cuerpo o la cola del páncreas; e incluso muchos otros no se llega 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 a 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 intrapancreático, 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 un 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 el 10% de los casos, la pancreatitis aguda puede ser una forma de manifestación de la enfermedad debido a que es secundaria a la obstrucción parcial del conducto pancreático (6).

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 empastrados al recto y el denominado anaque de Blumer.

Situaciones raras como la presencia de tromboflebitis migratoria y paniculitis nodular sistémica pueden ocurrir. El 70% de estos pacientes acuden en etapas avanzadas o irresecables al momento del diagnóstico. Los pacientes a los cuales se les diagnostica esta enfermedad y que clínica y radiológicamente se presentan como resecables, 25% de estos en realidad no lo serán (7), 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% (7) en algunas literaturas, hasta el 10-20% en otras (8). 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 sobrevida posterior a la cirugía y en forma general 5-15% de sobrevida general a 5 años (9).

Diagnóstico y Resecabilidad

En general los principales puntos a determinar en pacientes con carcinoma de páncreas, radica en establecer el diagnóstico y sobre todo valorar la resecabilidad de dichas neoplasias. Los adelantos en el arsenal diagnóstico han permitido a 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, siguen presentándose 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 esta enfermedad metastásica o locoregionalmente avanzada.(10)

Procedimientos radiológicos

Radiografías simples abdominales: se estima que del 2 al 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 cistadenomas 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 mala absorción), sus anomalías son orientados para el diagnóstico, evaluándose los signos indirectos de afección pancreática: desplazamiento del estómago, duodeno y eventualmente colon.

Los tumores inflamatorios crónicos de la cabeza del páncreas, los quistes, así como los carcinomas de la cabeza del páncreas, pueden ensanchar o desviar al duodeno. En las proyecciones laterales se evidencian los procesos expansivos retro gástricos. 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 también se encuentra en alteraciones no malignas.

Los tumores del cuerpo y de la cola pancreática 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 páncreas.(10)

Ultrasonido abdominal: La ictericia es frecuente en esta enfermedad como se comentó anteriormente, pero no es específica de la presencia de una neoplasia maligna, siendo esta el punto de inicio para protocolizar estos pacientes, usualmente se acude a este procedimiento como primer estudio diagnóstico. La ecografía resulta útil para identificar la lesión tumoral primaria, especialmente en la cabeza pancreática, pero es menos sensible que la tomografía computada, y aporta menos información en relación a la diseminación local y regional (11). Presenta una sensibilidad del 70% y especificidad del 90% en cuanto a diagnóstico se refiere, alcanzando un 25% de probabilidad no satisfactoria de adecuada evaluación. Este estudio proporciona información acerca del tamaño tumoral, del sitio de obstrucción (en caso de haberlo), del diámetro de la vía biliar y del conducto pancreático y por último de 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 (12) que con el uso combinado del ultrasonido y marcadores tumorales, sobre todo el CA 19-9, se alcanza una sensibilidad del 96% y una especificidad del 85%.

Tomografía axial computarizada: Los pacientes con sospecha de neoplasia pancreática generalmente se evalúan con tomografía computarizada, actualmente la convencional es inadecuada para determinar resecabilidad. El páncreas normal aparece como estructura homogénea, delante de la vena cava y de la aorta, se requieren cortes finos con contraste para identificar la lesión tumoral, valorar la afectación vascular de la vena mesentérica superior, vena porta y arterias celiaca y mesentérica superior, también la presencia de metástasis hepáticas.

Debido a su posición oblicua de abajo hacia arriba y de derecha a izquierda, se requieren varios cortes transversales para visualizar todo el órgano. La glándula está rodeada por una delgada capa adiposa que facilita su diferenciación del intestino vecino. La falta de este tejido graso en pacientes delgados o en procesos infiltrantes, dificulta la identificación del páncreas. En estos casos, el medio de contraste hidrosoluble por vía oral, permite reconocer con seguridad el tracto gastrointestinal y del páncreas. Los signos patológicos de mayor valor son la presencia de una lesión 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 un tumor de baja densidad. La TC también puede mostrar lesiones hepáticas focales, dilatación del sistema hepatobiliar, del conducto pancreático o de ambas estructuras; desaparición de los planos peripancreáticos 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 está conservado.

En la actualidad la TC 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 hepáticas. También puede revelar linfadenopatía, invasión gastrointestinal, metástasis pulmonares 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 cm. Se deben obtener cortes de hígado y de páncreas de 5 mm. En más del 95% de los casos este estudio es capaz de sugerir el diagnóstico de cáncer pancreático habitualmente por la presencia de una lesión hipovascularizada o por dilatación ductal.

En la actualidad existen técnicas tomográficas que brindan buena resolución espacial con cobertura anatómica amplia, que permite evaluar el estado local, distante y sobre todo la relevancia anatómica vascular de la enfermedad en una única sesión. La adquisición de la técnica de triple fase incluye fase simple, fase arterial retardada y la fase portal. La fase arterial retardada o fase pancreática o fase de intensificación del parénquima pancreático, permite además de apreciar la lesión, valorar invasión vascular a través de la intensificación de la arteria y vena mesentéricas. La fase venosa portal es ideal para detectar metástasis hepáticas, y para reconstrucción de estructuras venosas para planificación quirúrgica. Signos específicos de irresecabilidad incluyen involucro circunferencial u oclusión de la vena mesentérica superior o vena porta lo cual se puede observar hasta en un 65%.

El llamado signo de la lagrima es una deformación del contorno a manera de estrechez de la vena apreciable en planos axiales que junto con dilatación de las pequeñas venas peripancreaticas sugieren involucro tumoral.(13)

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 como parámetros, la presencia de tumores que reduzcan la luz de la vena mesentérica superior o vena porta como se comentó anteriormente o involucro circunferencial de la vena porta en más de 90 grados. Tomando en cuenta estos criterios la tomografía alcanza una sensibilidad del 60% con un 90% de valor predictivo positivo en determinar resecabilidad, y un 98% para predecir irresecabilidad, teniendo en cuenta la poca capacidad para detectar metástasis peritoneales o hepáticas menores a 2 cm. En conclusión la TAC helicoidal es el método de elección en el diagnóstico y el estadiaje de esta patología, tiene la capacidad de valorar el involucro locoregional y la presencia de metástasis a distancia, sin embargo tiene limitadas capacidades para identificar pequeñas lesiones hepáticas e implantes peritoneales.(10)

Colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE): es el estudio diagnóstico más sensible para el cáncer de páncreas. Sin embargo, no todos los pacientes con una lesión en la cabeza del páncreas potencialmente resecables deberán ser sometidos a este estudio (14); la CPRE presenta una sensibilidad del 95% y especificidad del 85%, con un éxito en predicción del diagnóstico mayor al 90%. Los pacientes con ictericia con USG u TC dudosas generalmente se evalúan con CPRE, el estudio diferencia coledocolitiasis 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 la estenosis u obstrucción radiológica, con oportunidad para muestras citológicas por aspiración, punción y/o cepillado, o biopsia directa mejorando así su rendimiento. La especificidad alcanza un 100%, desafortunadamente el cepillado puede ser normal en tercio de los pacientes con cáncer de cabeza de páncreas. Signos característicos de neoplasia son alteración del conducto Wirsung como estenosis irregular, oclusión gradual o abrupta, desplazamiento del conducto o de algunas de sus ramas y extravasación del contraste en zonas de necrosis tumoral. En los pacientes con cáncer de cabeza de páncreas la obstrucción del conducto de Wirsung puede asociarse a la obstrucción brusca del colédoco (signo del doble conducto) y en etapas avanzadas puede apreciarse durante la fase endoscópica la invasión de la pared duodenal(15).Una de las ventajas del estudio es proporcionar paliación en etapas avanzadas, ya se mediante esfinterotomía o por medio de colocación de endoprotesis. Las complicaciones más importantes del estudio incluyen aumento de la amilasa sin repercusión clínica, colangitis, y la pancreatitis (1% de los pacientes).

Ultrasonografía endoscópica: Otra técnica endoscópica importante que ha empezado a tener una función fundamental en el diagnóstico y estadificación de los pacientes con neoplasias malignas pancreáticas, este procedimiento valora el tamaño tumoral, la afectación vascular portal y mesentérica y la afectación ganglionar regional. Tiene mayor sensibilidad en cuanto a tumores menores de 3 cm, presentando un diagnóstico de certeza entre 64 y 82%. Si se combina con biopsia por aspiración, el diagnóstico citológico puede ser inminente, la principal desventaja radica en ser operador dependiente y no poder detectar metástasis a distancia. Los criterios radiológicos para considerar una lesión irresecable son: tumor en lumen vascular, circulación colateral, pared irregular del vaso o estrechez del lumen e infiltración parcial o completa del vaso (16).

Laparoscopia estadificadora: En la actualidad es posible realizar este procedimiento con la finalidad de identificar el grupo de pacientes irresecables en casos dudosos radiológicamente y no llevarlos a cirugías innecesarias, este método permite realizar citologías peritoneales que determine efecto negativo sobre la supervivencia, detectar metástasis hepáticas (profundas si se agrega USG), y evidenciar la invasión vascular y compromiso ganglionar.

Está claro que en el estudio por sospecha de cáncer de páncreas de estos pacientes, es primordial en tratar de emitir un diagnóstico certero y posteriormente determinar la probabilidad de resección, los estudios antes mencionados presentan cierta sensibilidad y especificidad en dichos parámetros, mas no así los marcadores tumorales que muchas veces llegan a utilizarse como auxiliares en el diagnóstico mas no como índice de resecabilidad de estos tumores.(17)

Marcadores tumorales

Tradicionalmente los marcadores tumorales han sido usados para el diagnóstico y screening del adenocarcinoma de páncreas, similar a lo que sucede en otros canceres, estos tienen limitada utilidad en aquellos pacientes con enfermedad temprana y en aquellos con enfermedad avanzada son solo pronóstico. Por lo general la elevación de los niveles séricos están relacionados con pobre sobrevida, sobretodo cuando sus elevaciones se presentan de forma postoperatoria.

Una gran variedad de marcadores tumorales derivados del suero, saliva, tejido/jugo pancreático y heces han sido propuestos para el diagnóstico temprano y predecir pronóstico en pacientes con cáncer de páncreas (CA 494, CA 242, CA 50, SPAN-1, DUPAN-2, CA 12.5). Sin embargo la utilidad de estos marcadores es significativamente limitado por su pobre sensibilidad y alta tasa de falsos positivos. El CA 19-9 es sin duda el mejor marcador sérico con sensibilidad diagnóstica entre 69 y 93% y una especificidad del 78 al 98%, solamente superado por el SPAN-1, sin embargo este último implica mayor costo en su determinación siendo intangible en nuestro medio. A pesar del vasto número de marcadores de cáncer de páncreas potenciales, muy pocos han sido evaluados a la extensión del antígeno carbohidrato CA 19-9, descrito por primera vez por Koprowski et al, en las células del cáncer colorectal usando un anticuerpo monoclonal, en 1979 (18), es también identificado en el tejido y suero de los pacientes con otros tumores gastrointestinales como esófago, gástrico, biliar y páncreas. El CA 19-9 también designado como sialyl Lewis-a (sLea), es expresado en la superficie de las células malignas como glicolípido, debido a deficiencia enzimática mediante alteración genética con síntesis anormal del mismo. Esta relacionado con el antígeno de Lewis componente normal de la secreción exocrina epitelial presente en las membranas de los eritrocitos con dos fenotipos el grupo Le(alfa+beta-) y Le (alfa-beta+), que expresan antígeno para el CA 19-9. El antígeno también está presente en cierto grado en la excreción biliar y producido en la célula epitelial biliar, puede también estar elevado en procesos benignos como pancreatitis y en colestasis de diverso origen.(19). La sensibilidad y especificidad del CA 19-9 se compara con otro marcador de reciente descubrimiento como es el SC6-Ag también reconocido mediante anticuerpo monoclonal, de igual manera estos marcadores se comparan con procedimientos diagnósticos como ultrasonido y TC para valorar su eficacia. (Tabla No.2). El test combinado de ambos marcadores tumorales puede mejorar la eficacia diagnóstica del cáncer pancreático con ayuda invaluable antes y después de la cirugía.(20-23)

La utilidad de los niveles en suero del CA 19-9 como herramienta de escrutinio para cáncer de páncreas en pacientes asintomáticos y en los cuales presentan síntomas sugestivos de la enfermedad (dolor epigástrico, pérdida de peso, ictericia), ha sido extensamente estudiado. Kim y colaboradores determinaron que con valores por encima de la normalidad (37 U/ml), encontraron un valor predictivo positivo de 0.9%, mientras que la sensibilidad y la especificidad fue de 100% y 98% respectivamente, así mismo Satake y Chang et al, en poblaciones importantes de pacientes encontraron valores de sensibilidad y especificidad muy parecidos. Debido a su pobre valor predictivo positivo el marcador CA 19-9 no debe ser usado como herramienta de tamizaje en pacientes asintomáticos.

Se ha intentado adicionar otras variables como pérdida de peso > 20 lbs, bilirrubina > 3 mg/dL y CA 19-9 > 37 U/mL, para aumentar la sensibilidad y la utilidad del marcador en pacientes con tumor en páncreas, que posteriormente fueron sometidos a cirugía sin tener diagnóstico histológico previo, determinando una sensibilidad y valor predictivo positivo del 100% a pesar de la extensión de la enfermedad y de anomalías radiológicas.

Por otra parte Steinberg analizó el marcador en pacientes sintomáticos de cáncer de páncreas encontrando un valor predictivo negativo del 95.8% y de valor predictivo positivo del 72%. Si el valor del CA 19-9 en suero usado para diagnosticar cáncer de páncreas era elevado a 100 o a 1000 U/mL, la especificidad aumentaba al 99%, mientras que la sensibilidad disminuye hasta 41%, determinando que al aumentar su valor más de 100 U/mL en pacientes sintomáticos, la posibilidad de tener cáncer de páncreas es mayor.(21)

	SC6-Ag (%)	CA 19-9 (%)	Ultrasonido (%)	TC (%)
SENSIBILIDAD	73	84.3	82.6	83.5
ESPECIFICIDAD	90.9	84.4	55.8	59.7
VALOR P. POSITIVO	92.3	88.5	73.8	76.2
VALOR P. NEGATIVO	69.3	73.9	69.4	74.2

Tabla No. 2.- Comparación marcadores, ultrasonido y tomografía.

Utilidad de los niveles de CA 19-9 en suero para evaluar estadio del cáncer páncreas y determinación de resecabilidad quirúrgica.

El valor pronóstico de los niveles en suero del CA 19-9 ha sido demostrado en diversos estudios, sobre todo en pacientes postoperados de cáncer de páncreas en los cuales la normalización o la tendencia a la disminución de los niveles del marcador se asocia con sobrevida prolongada, mientras que el aumento o falla en la disminución del mismo posterior al procedimiento quirúrgico refleja enfermedad residual o metástasis ocultas con subsecuente menor sobrevida(24).

De manera similar se ha estudiado los niveles del CA 19-9 como índice de respuesta a tratamiento con terapia sistémica y radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas en busca de la resecabilidad o para tratar micrometástasis regionales. En casi todos los estudios se ha demostrado que la disminución de los niveles séricos del marcador relacionado con el tratamiento, está asociado con sobrevida prolongada y es un factor predictivo independiente de la sobrevida global. Es así que un descenso en los niveles séricos mayor a un 20% de la cifra

base después de 8 semanas de tratamiento mejora la sobrevida media a 268 días, en comparación a un aumento o descenso menos del 20% con 110 días.(22)

Varios autores han analizado la utilidad del CA 19-9 como predictor del estadio de la enfermedad y de la reseabilidad encontrando correlación positiva entre el estadio clínico del cáncer pancreático y el valor preoperatorio en suero del marcador, de tal manera que valores entre 40 y 460 U/mL se encontró en pacientes con cáncer de páncreas en estadios IA y IIA, mientras que valores entre 700 y > 3000 U/mL en pacientes con etapas III y IV. En un esfuerzo por correlacionar la enfermedad en estadio avanzado con niveles altos del CA 19-9, los investigadores notaron que cifras elevadas del marcador > 300 U/mL indicaron enfermedad irresecable en el 80% de los pacientes. A pesar de esto la correlación de la reseabilidad y los niveles séricos de CA 19-9 no es universal y es indeterminado por el hecho de que el 5-10% de los pacientes con cáncer de páncreas no demostraran elevaciones del marcador y debido también a los falsos positivos en pacientes con ictericia obstructiva. Kim et al encontraron que en pacientes con cáncer de páncreas que fueron sometidos a exploración quirúrgica, cifras del marcador CA 19-9 preoperatorias de ≥ 92 U/mL predijeron resección R1, R2 e irresecabilidad con una eficacia del 90.6%, sugiriendo entonces que una mediana de < 100U/mL se correlaciona con reseabilidad en 41-80%, y que niveles séricos >100 U/mL sugiere enfermedad avanzada o metastásica en un 60-85%, aunque si bien 10-15% de los pacientes con niveles bajo o normal del marcador preoperatorio se presentan con enfermedad irresecable a la exploración quirúrgica, de manera similar el 5-10% de los pacientes con CA 19-9 preoperatorio elevado serán reseables.(Tabla 3). Los niveles séricos del CA 19-9 proveen información pronostica en cuanto al estadio de la enfermedad, sin embargo no debe ser catalogado como único criterio para determinar reseabilidad y evitar falso negativo o falso positivo mediante exploración quirúrgica.(14).

AUTOR, año	numero	STATUS TUMOR	CA 19-9 U/mL
Safi et al, 1997	106	Resecable	152
	199	Irreseable	512
Nakao et al, 1998	18	Resecable	NA
	130	Irreseable	
Schleiman et al, 2003	40	Resecable	73.5
	49	Irreseable	374
	25	Localmente avanzado	336
	24	Metastasisico	431
Kilic et al, 2004	18	Resecable	19.3
	15	Irreseable	302
	18	Diseminado	500
	19	Metastasis Peritoneales	780.49
Maithel et al, 2008	211	Resecable	131
	51	Irreseable	379
Kim et al, 2009	24	R0 Resecable	49.66
	48	R1/2 Reseccion	233.03
	42	Irreseable	174.07
Kondo et al, 2010	77	R0 Resección	118
	11	R1/2 Resección	203

Tabla No.3.-Estudios publicados que sugieren la correlación entre valores séricos del CA 19-9 y rangos de reseabilidad. Una media de < 100 U/mL sugiere reseabilidad, mientras valores > 100 U/mL indican enfermedad avanzada o metastásica, con un valor predictivo positivo de 88-91%.(21).

Se puede aseverar entonces que existe una implicación clínica el determinar el nivel sérico del CA 19-9 como parámetro o criterio predictivo de reseccabilidad teniendo en cuenta que solo tiene cierta sensibilidad y especificidad, sin desmerecer las cifras porcentuales de falsos positivos y falsos negativos, así mismo la correlación clínico-radiológica estará en cuestionamiento, ya que en pacientes a pesar de reunir criterios óptimos para cirugía existirá un cierto número que no serán susceptibles de resección, entonces será mandatorio para que en los pacientes con estos hallazgos y con valores elevados de CA 19-9, se realice laparoscopia diagnóstica. (10).

Justificación

No existe acuerdo en la literatura acerca del valor sérico del CA 19-9 para determinar reseccabilidad en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas que se pueda tomar como referencia y ser aplicado en la práctica clínica, ni tampoco experiencia en nuestra población, sin embargo no podemos desmerecer la utilidad de este marcador como determinante en el diagnóstico, predictor de sobrevida y como parte fundamental en el seguimiento en pacientes con tratamiento neoadyuvante o quirúrgico óptimo.

Mediante este trabajo se intenta valorar la implicación en los pacientes que acuden a nuestra institución, debido a que los procedimientos exploratorios quirúrgicos innecesarios continúan presentando alta incidencia, desencadenando alta morbi-mortalidad en pacientes que tal vez no lo requieran o no se encuentre justificado.

Objetivo

Dar continuidad al análisis previo a este, en determinar si los valores séricos del CA 19-9 en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas, son predictivos de reseccabilidad, en pacientes del Servicio de Oncología del Hospital general de México.

Valorar nivel cuantitativo de corte del CA 19-9 que sugiera reseccabilidad 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, en el periodo correspondiente enero de 1999 a Diciembre 2012.

Material y métodos

Se incluyeron todos los pacientes a todos los pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas (histológico del espécimen o biopsias), sometidos a laparotomía exploradora en el periodo de 1999 al 2012 en el servicio de oncología del Hospital General de México.

Los pacientes incluidos debían ser considerados como potencialmente resecables tanto clínica como radiológicamente.

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

Se categoriza el concepto de resecabilidad: pacientes resecables, como aquellos pacientes en los cuales la neoplasia se encuentre confinada al páncreas y sin evidencia radiológica de involucro en más de 180 grados de los vasos mesentéricos superiores o vena porta, o de enfermedad a distancia; pacientes irresecables con presencia de neoplasia fuera del páncreas y evidencia radiológica de involucro vascular mesentérico o porta y/o enfermedad metastásica.

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

Se seleccionaron 5 puntos de corte para el marcador tumoral, la selección del nivel sérico del marcador se determinó en forma arbitraria a semejanza de trabajos previos.

De estos 5 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 la mejor sensibilidad y especificidad.

Resultados

Se tabularon y se analizaron un total de 40 pacientes con sospecha de cáncer de cabeza de páncreas, en un periodo comprendido entre Enero 1999 y Diciembre 2012, los mismos que fueron susceptibles de resección quirúrgica mediante laparotomía exploradora en el servicio de oncología del Hospital General de México. De esta población de pacientes, 23 pacientes correspondieron al sexo femenino, mientras que 17 al sexo masculino. (Grafico 1)

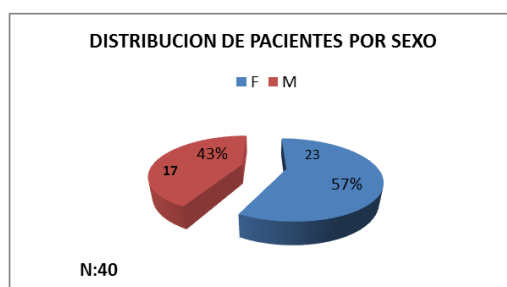


Grafico 1.- Distribución por sexo en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Según grupos etarios la menor edad fue de 33 años, mientras que el paciente de mayor edad se encontró con 80 años, el promedio entonces de edad fue de 62.3 años, siendo la mediana de 63 años. (Grafico 2)

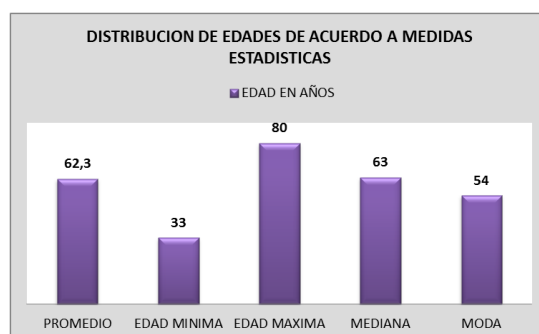


Grafico 2.- Distribución por edades en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

El cuadro clínico sintomatológico que se presentó en este grupo de pacientes fue dolor en epigastrio, ictericia y pérdida de peso, con una frecuencia de los mismos de la siguiente manera: en 32 pacientes el síntoma predominante fue ictericia, en 33 pacientes fue dolor en epigastrio, se presentó pérdida de peso en 22 pacientes, de tal manera que el orden de frecuencia el síntoma principal fue dolor, seguido de ictericia y pérdida de peso, en contraparte con lo descrito en la literatura (Grafico 3)

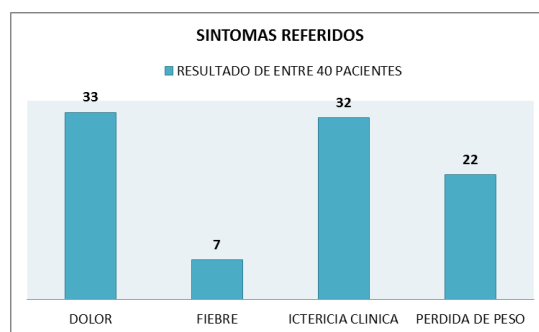


Grafico 3.- Síntomas referidos en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

En cuanto al tiempo de presentación de los síntomas para determinar el periodo de evolución de los pacientes, fue registrado el tiempo desde que inicia el cuadro hasta el paciente acude a la consulta del servicio, presentando un promedio de evolución de 4.3 meses, con el periodo más largo de 14 meses, no hay que olvidar que todos estos pacientes se sometieron a resección quirúrgica y que el tiempo de su sintomatología no fue un factor de exclusión o inclusión para favorecer algún grupo de pacientes. (Grafico 4).

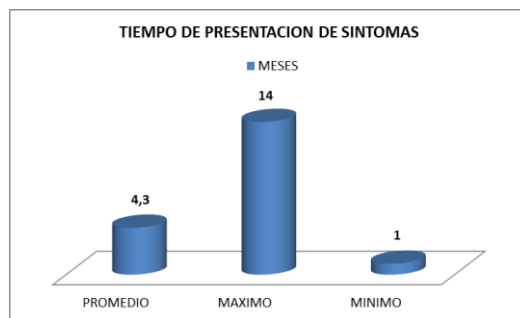


Grafico 4.- Tiempo de evolución de síntomas en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

En los pacientes del estudio se encontraron valores del marcador CA 19-9, hasta cierto punto controversiales y divergentes, en general el promedio del valor sérico del antígeno fue de 643.2 U/mL, registrando el valor más bajo de 1.62 U/mL, mientras que el más alto fue de 7750 U/mL, mediante esto podemos observar la conducta del marcador y la amplitud entre los resultados. (Grafico 5).

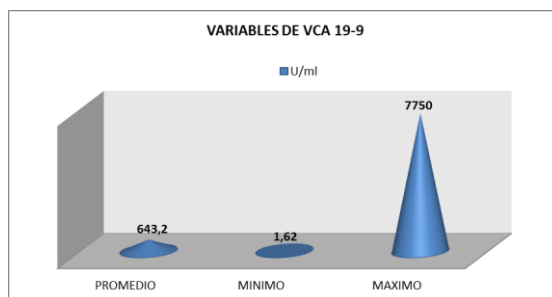


Grafico 5.- Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Existió un índice de reseabilidad del 47.5%, es decir de los 40 pacientes sometidos a exploración quirúrgica, solamente 19 fueron resecables, correspondiendo 5 pacientes al sexo femenino y 14 al sexo masculino. En los pacientes no resecables se observó un comportamiento heterogéneo del marcador, con variabilidades del mismo. Dos pacientes que presentaron valor sérico del marcador normal o debajo de 37 U/ml no fueron resecables, cumpliéndose la incidencia del 10-15% de pacientes con marcado normal que no serán resecables. (Grafico 6).

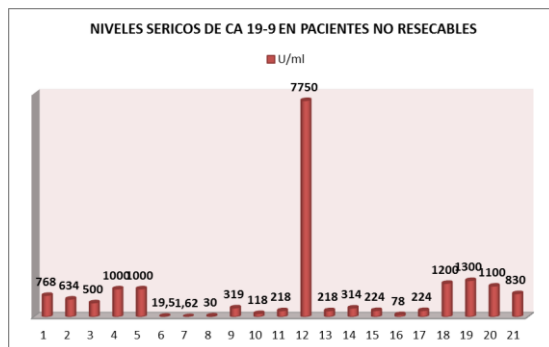


Grafico 6.- Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas no resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

No se observó de la misma manera en el grupo de los pacientes que se logró resección quirúrgica, el comportamiento de los niveles séricos del marcador CA 19-9 fue más homogéneo con tendencia a la uniformidad, con excepción de dos pacientes que presentaron 990 y 2064 U/mL, en los restante pacientes el valor sérico no sobrepasa los 232 U/ml. (Grafico 7).

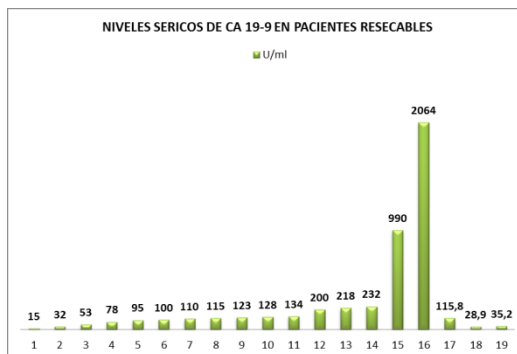


Grafico 7.- Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

En el grupo de los pacientes con cáncer de cabeza de páncreas resecable, se encontró que el promedio para estos pacientes fue de 256.15 U/mL, el valor sérico más bajo fue de 15 U/mL, mientras que el más alto fue de 2064 U/mL. (Grafica 8).

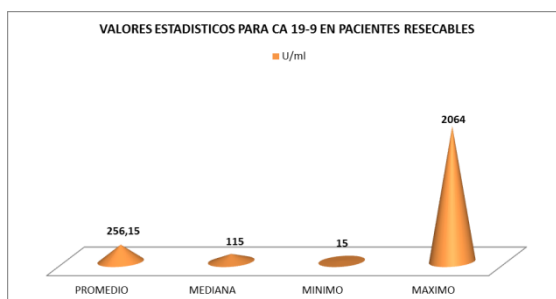


Grafico 8.- Promedio de los valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Analizando el grupo de pacientes no resecables, se observó que el promedio del valor sérico del CA 19-9 fue de 938 U/mL, con una mediana de 500 U/mL. En este grupo se encuentran los pacientes con mayor amplitud de variabilidad de los valores séricos reportados, de tal manera que el valor más bajo fue de 1.62 U/mL, en contraste con el valor más alto fue de 7750 U/mL. (Grafico 9).

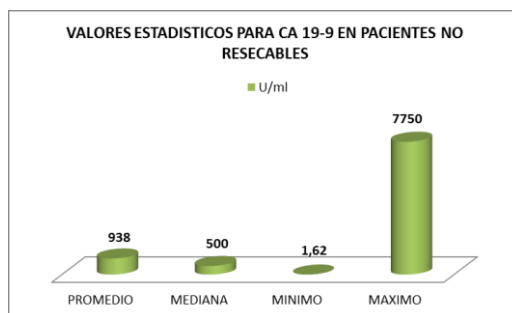


Grafico 9.- Promedio de los valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas no resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Se analizaron los hallazgos radiológicos de los 19 pacientes resecables, con sus características tomográficas locoregionales del tumor y su comparación con los niveles séricos del marcador, también la correlación del tamaño de las lesiones y del valor sérico que presentaron los pacientes, lo cual revela discordancia.

En los pacientes resecables se realizaron los procedimientos que se detallan a continuación, podemos observar una vez más que en ciertos pacientes se describen tumores más grandes que los detallados en estudios tomográficos, y que un paciente a pesar de presentar tumor más grande, tanto radiológicamente como patológicamente, su nivel sérico del CA 19-9 se mantuvo por debajo de los pacientes comentados. (Tabla 4). Casi en todos los pacientes se realizó procedimiento de Whipple con conservación pilórica.

HALLAZGOS QUIRURGICOS	PROCEDIMIENTO	CA 19-9
1.- TUMOR EN CABEZA DE PANCREAS 9X7 cm INVOLUCRO < 180 grados VM. GANGLIOS SUPRAPANCREATICOS	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	115.8
2.- TUMOR EN CABEZA DE PANCREAS 5X4X4 cm, GANGLIOS EN LIGAMENTO GASTROCOLICO	LAPE + WHIPPLE	110
3.- TUMOR CABEZA PANCREAS DE 2X2 cm	PANCREATODUODENECTOMIA	2064
4.- TUMOR 4X2 cm GANGLIOS PERIPANCREATICOS	LAPE + PD CON PRESERVACION PILORO	15
5.- TUMOR CABEZA PANCREAS DE 3X3X3 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	123
6.-TUMOR CABEZA PANCREAS DE 1.5X 1.1 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	95
7.- TUMOR CABEZA PANCREAS DE 1X1X10.5 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	118
8.- TUMOR CABEZA PANCREAS 2X2X2 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	115
9.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 3X4X3 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	218
10.- TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 5X3 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	100
11.- TUMOR CABEZA PANCREAS DE 2X2 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	128
12.- TUMOR CABEZA PANCREAS 4X4 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	990
13.- TUMOR CABEZA PANCREAS 5X4 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	232
14.- TUMOR CABEZA PANCREAS 0.8X1 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	32
15.- TUMOR CABEZA PANCREAS 1X2 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	78
16.- TUMOR CABEZA PANCREAS 4X3 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	35.2
17.- TUMOR CABEZA PANCREAS 1x0.5 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	53
18.- TUMOR CABEZA PANCREAS 5 CM INVOLUCRO MENOS 180 grados de los VM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	115.8
19.- TUMOR CABEZA PANCREAS 2x3 cm	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	28.9

Tabla No.4.- Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer páncreas resecables que fueron analizados. Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

En la tabla No.5 se aprecia la variación de la sensibilidad y la especificidad para los diferentes valores de corte del valor sérico del CA 19-9. Cuando el valor de corte está en 121 U/mL existe una sensibilidad de 50% , con una especificidad del 70%, de manera inversa si escogemos el corte a un valor de 938 U/mL la sensibilidad se presenta en 89% y la especificidad en 28%. Se observa entonces que la relación entre la sensibilidad y la especificidad es inversamente proporcional, lo cual es esperado, podemos agregar que el mejor valor de corte para mejor sensibilidad y especificidad para nuestra prueba está entre 121 Y 220 U/mL, ya que por arriba de 240 U/mL la especificidad disminuye a expensas de la mayor sensibilidad.

VALOR DE CORTE CA 19-9	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
121 U/mL	50 %	70 %
220 U/mL	75 %	64 %
240 U/mL	80 %	50 %
360 U/mL	80 %	41 %
938 U/mL	89 %	28 %

Tabla 5. Relación de sensibilidad y especificidad a diferentes valores de corte.

El mejor valor de corte que se obtuvo con mejor sensibilidad y especificidad fue conseguido mediante la curva de características operacionales para el receptor (ROC), la misma es necesariamente creciente, propiedad que refleja el compromiso existente entre la sensibilidad y especificidad, si se modifica el valor de corte para obtener mayor sensibilidad, se puede realizar a expensas de disminuir la especificidad. Si la prueba no permitiera discriminar entre grupos, la curva ROC sería 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% especificidad) pasaría por dicho punto.

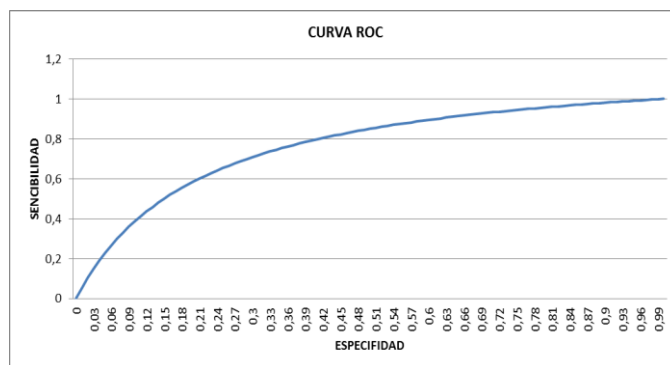


Gráfico 10.- Curva ROC para la sensibilidad y especificidad de los valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Podemos observar que el mejor punto de sensibilidad y especificidad corresponde a donde el nivel sérico se cuantifica en 218 U/mL, para este valor la sensibilidad corresponde al 85%, mientras que la especificidad se presenta en 65%, para este punto del valor predictivo positivo de la prueba está en 53%, y el valor predictivo negativo esta en 86%, lo cual indica que entre más sensible es una prueba mejor será su valor predictivo negativo; sería viable el obtener el valor por debajo de la curva, sin embargo no nos es útil, puesto que no comparamos diferentes métodos de diagnóstico.

Para concluir el valor sérico del CA 19-9 en 218 U/mL, punto óptimo de sensibilidad y especificidad, demuestra que el 85% de los pacientes por debajo de este valor serán resecables al momento de la exploración quirúrgica, mientras que el 65% no lo serán. De igual manera del concepto del valor predictivo positivo y negativo, se menciona que el 53% de los pacientes por debajo de 218 U/mL serán realmente resecables ante este valor, mientras que el 86% de los no resecables ciertamente lo serán al cuantificar dicho valor sérico.

Discusión

Pese a las mejoras en técnicas de diagnóstico radiológico y endoscópico así como también avances en terapéutica oncológica, no se ha podido cambiar el pronóstico de la mayoría de los pacientes con carcinoma de páncreas, todos los esfuerzos continúan abocados al diagnóstico y estadificación temprana de estos pacientes.

El progreso obtenido en cuanto a procedimientos tomográficos diagnósticos ha resultado en beneficio para predecir resecabilidad y prevenir exploraciones quirúrgicas innecesarias. A pesar de esto se escapan al diagnóstico lesiones peritoneales ocultas y metástasis hepáticas menores a 1 cm hasta en un 4-15%, además el involucro vascular real de la lesión puede pasar desapercibido en 4-19% (13), inclusive todas estas lesiones metastásicas que se consideran criterios de irresecabilidad pueden subdiagnosticarse en laparotomías exploradoras, de ahí que la utilización de los marcadores tumorales para predecir resecabilidad haya sido considerada.

El valor sérico del CA 19-9 ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para la detección, progresión o recurrencia de la enfermedad, y ha sido reportado como predictor de resecabilidad en el cáncer pancreático. Se ha demostrado (7) que los pacientes con niveles séricos mayor a 300 U/mL presentan tumores avanzados y que la resección es raramente posible es dichos pacientes, otros autores consideran en base a los estudios comentados que valores séricos de 150 U/mL o más, sugieren irresecabilidad en pacientes con carcinoma pancreático.

En nuestro análisis de 40 pacientes el 52.5% se consideraron como irresecables, por otro lado estudios publicados recientes sugieren la correlación entre valores séricos del CA 19-9 y rangos de resecabilidad teniendo en cuenta que 80-90% de los pacientes con cáncer pancreático avanzado (EC III-IV) tendrán elevación marcada del antígeno. Mediante revisión sistemática se encontró que una media de < 100 U/mL sugiere resecabilidad, mientras valores > 100 U/mL indican enfermedad avanzada o metastásica, con un valor predictivo positivo de 88-91%, y valor predictivo negativo del 64%. Los autores notaron que valores séricos bajos del CA 19-9 predijeron la probabilidad de R0 en solo el 27.1% de los pacientes.(21).

Observamos también que a pesar de la diferencia numérica de nuestra población de estudio y la de los estudios internacionales la proporción porcentual varía no significativamente, sobre todo comparándola con la revisión sistemática de los norteamericanos, se obtuvo un valor sérico del CA 19-9 de 218 U/mL (punto de corte por ROC), como el mejor valor para determinar sensibilidad y especificidad óptimas para la prueba. Utilizando este valor sérico, la sensibilidad en cuantificaciones menores a 218 U/mL fueron del 85%, mientras que la especificidad era del 65% para predecir resecabilidad en nuestra población de pacientes.

Se ha descrito que niveles elevados de bilirrubina pueden disminuir el marcador CA 19-9 y que pacientes que son positivos para el antígeno de Lewis, secretan de forma inadecuada CA 19-9, a pesar de presentar enfermedad avanzada, estudio sérico que no se realiza de manera rutinaria, de tal manera que estos criterios pueden sesgar de alguna manera dicho análisis.

Conclusiones

El CA 19-9, más que una prueba de predicción, es estudio sugestivo de resecabilidad. Por lo tanto será necesario seguir ampliando la población de pacientes del estudio, tomando en cuenta aspectos limitantes como los niveles de bilirrubina y la determinación del antígeno de Lewis, ya que no se ha determinado de qué manera afectan estos factores en nuestra población en el verdadero valor sérico del marcador.

Para valorar la resecabilidad de los pacientes con cáncer de cabeza de páncreas, sería útil evaluar como la tomografía computada con cortes finos de 3 mm y la cuantificación del CA 19-9 pueden mejorar la eficacia de la predicción en cuanto a resecabilidad. Tomando en cuenta los resultados de este análisis podemos concluir que los pacientes con criterios de resecabilidad tomográficos, y con valores séricos del CA 19-9 por arriba de 218 U/mL, pueden ser candidatos a laparoscopia diagnostica y así poder determinar la resecabilidad sin agregar morbilidad o retraso en tratamiento de inducción.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Kun-Chun C, Chun-Nan Y, Shir-Hwa U, Jun-Te Hsu, Ta-Sen Yeh, Yi-Yin. **Clinicodemographic aspect of resectable pancreatic cancer and prognostic factors for resectable cancer**, *World Journal of Surgical Oncology*, 2012: 10:77.
- 2.- Lowenfels AB, Maisonneuve P. **Enviromental factors and risk of pancreatic cancer**. *Pancreatology* 2003;3:1.
- 3.- **Centers for disease control and prevention. National center for Enviromental Health Publication** No. 01-0164, March 2001. World Wide Web URL: <http://www.cdc.gov/nceh/dls/report/,2001>.
- 4.- Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. **Physycal activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer**. *JAMA* 2001; 286:921.
- 5.- Lynch HT, Smyrk T, Hern SE, et al. **Familial pancreatic cancer: A review**. *Semin Oncol*. 1996;23:251-275
- 6.- De Vita Vicent T. Jr, MD, Hellman Samuel, MD, Rosenberg Steven A.,MD, PhD. **Cancer of the pancreas**. *Cancer. Principles and practice of oncolohy* 9th edition. Section 3 pp 945.
- 7.- Mehmet Killic, MD; Erdal Goecmen, MD; Mesut Tez, MD; Tamer Ertan, MD. **Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting reseability for pancreatic cancer**. *Can J Surg* vol. 49, No4, August 2006.
- 8.- Vogt DP. **Pancreatic Cancer: a current overview**. *Curr Surg*. 2000;57:214-220.
- 9.- Nishida T, Hirota S. **Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract**. *Histol hitophatol* 2000;15:1293-1301.
- 10.- Aragón Sánchez J F, Martínez Macias R, Rico Morlan F, Barra Martínez R, Díaz Rodríguez L y De la Garza J M. **Niveles séricos de CA 19-9 como predictor de la resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de páncreas. Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México OD**. *Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología, A. C. Gamo* Vol. 6 Núm. 3, May-Jun 2007.
- 11.-Abeloff,M MD, Armitage, J, MD, John E. Niederhuber, MD, Abeloff: **Abeloff's Clinical Oncology**, 4th ed.Churchil Livingstone Elsevier, 2008.
- 12.- Nuñez Lopez, R., Porta Etessam, J.: **Diagnostico del carcinoma de páncreas**. *Pren. Med. Argent*. 83: 416-422, 1996.
- 13.-Brennan, D, MB, BCh, BAO, Zamboni, G, MD, Raptopoulos, V , MD, **Comprehensive Preoperative Assessment of Pancreatic Adenocarcinoma with 64-Section Volumetric CT1**. *RadioGraphics* 2007; 27:1653–1666.
- 14.- Fuhrman, GM, Berger, DH., Feig, BW.: **Pancreatic Adenocarcinoma**. *The MD. Anderson Surgical Oncology handbook*. Little, Brown Co, New York, 1994, p. 224.
- 15.- Fazzini. R. **Cancer de Pancreas “ Clinica Quirurgica” Hospital Municipal de San Isidro de Cirugia General Programa de educacion medica de Postgrado Residencia Cirugia 2002**.

- 16.- Sna H Brk H, Siegel J. **Endoscopic ultrasonographic criteria of vascular invasión by potentially resectable pancreas tumors.** *Gastrointest Endosc.* 1994, May-June; 40 (3).
- 17.- Martínez Cedillo, J. **¿Es útil el CA 19-9 para predecir reseabilidad en pacientes con cáncer de páncreas?.** *Gaceta Mexicana de Oncología Sociedad Mexicana de Oncología, A. C. Gamo* Vol. 6 Núm. 3, May-Jun 2007.
- 18.- Pezzilli, R, Fabbri, D, Imbrogno, A. **Pancreatic ductal adenocarcinoma screening: New Perspectives.** *World J Gastroenterol* 2012 September 28; 18(36): 4973-4977.
- 19.- Morris-Stiff, G, Taylor, M. **Ca19-9 and pancreatic cancer: Is it really that good?.** *J Gastrointest Oncol* 2012;3(2):88-89. DOI: 10.3978/j.issn.2078-6891.2012.016.
- 20.- Min-Pei Liu, Xiao-Zhong Guo, Jian-Hua Xu. **New tumor-associated antigen SC6 in pancreatic cancer,** *World J Gastroenterol* 2005; 11(48):7671-7675
- 21.- Umashankar K, Chamberlain, R. **Serum CA 19-9 as a Biomarker for Pancreatic Cancer—A Comprehensive Review.** *Indian J Surg Oncol* (April–June 2011) 2(2):88–100.
- 22.-Matthew H. G. Katz, MD1, Gauri R. Varadhachary, MD, Jason B. Fleming, MD, Robert A. **Serum CA 19-9 as a Marker of Resectability and Survival in Patients with Potentially Resectable Pancreatic Cancer Treated with Neoadjuvant Chemoradiation.** *Ann Surg Oncol* (2010) 17:1794–1801.
- 23.- Humphris, JL, Chang, DK, Johns, Scarlett, AC,. **The prognostic and predictive value of serum CA19.9 in pancreatic cáncer.** *Annals of Oncology Advance Access* published January 11, 2012.
- 24.- Umashankar K, Chamberlain, R. **The clinical utility of serum CA 19-9 in the diagnosis, prognosis and management of pancreatic adenocarcinoma: An evidence based appraisal.** *Journal of Gastrointestinal Oncology,* Vol 3, No 2 June 2012.
- 25.- Gonzalez Baron Manuel y cols. **Factores pronósticos en el cáncer de páncreas.** *Factores pronósticos de oncología.* Segunda edición. McGraw Hill 2005. Cap 10 pp 90.
26. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, Mclean A, Podolsky DK. **Evaluation of serologic marker, CA 19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer.** *Ann Intern Med* 1989;110:704-709.
27. Killic M, Gocmen E, Tez M, Ertan T, Keskek M, Koc M. **Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting respectability for pancreatic cancer.** *Can J Surg* 2006;49:241-244.
- 28.- Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. **Utility of tumor markers in determining respectability for pancreatic cancer.** *Arch Surg* 2003; 138:951-956.
- 29.-Goonetilleke KS, Siriwardena AK. **Systematic review of carbohydrate antigen (CA19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer.** *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266–270.
30. Boeck S, Stieber P, Holdenrieder S et al. **Prognostic and therapeutic significance of carbohydrate antigen 19-9 as tumor marker in patients with pancreatic cancer.** *Oncology* 2006; 70: 255–264.

31. Biankin AV, Kench JG, Colvin EK et al. **Expression of S100A2 calcium-binding protein predicts response to pancreatectomy for pancreatic cancer.** *Gastroenterology* 2009; 137: 558–568.
32. Chang DK, Johns AL, Merrett ND et al. **Margin clearance and outcome in resected pancreatic cancer.** *J Clin Oncol* 2009; 27: 2855–2862.
33. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. **AJCC Cancer Staging Manual.** New York: Springer 2010.
34. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. **Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer.** *Arch Surg* 2003; 138: 951–955; discussion 955–956.
35. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP et al. **Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma.** *J Clin Oncol* 2006; 24: 2897–2902.
36. Berger AC, Garcia M Jr, Hoffman JP et al. **Postresection CA 19-9 predicts overall survival in patients with pancreatic cancer treated with adjuvant chemoradiation: a prospective validation by RTOG 9704.** *J Clin Oncol* 2008; 26: 5918–5922.
37. Kondo N, Murakami Y, Uemura K et al. **Prognostic impact of perioperative serum CA 19-9 levels in patients with resectable pancreatic cancer.** *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 2321–2329.
38. Kinsella TJ, Seo Y, Willis J et al. **The impact of resection margin status and postoperative CA19-9 levels on survival and patterns of recurrence after postoperative high-dose radiotherapy with 5-FU-based concurrent chemotherapy for resectable pancreatic cancer.** *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 446–453.
39. Hernandez JM, Cowgill SM, Al-Saadi S et al. **CA 19-9 velocity predicts disease free survival and overall survival after pancreatectomy of curative intent.** *J Gastrointest Surg* 2009; 13: 349–353.
40. Maisey NR, Norman AR, Hill A et al. **CA19-9 as a prognostic factor in inoperable pancreatic cancer: the implication for clinical trials.** *Br J Cancer* 2005; 93: 740–743.
41. Reni M, Cereda S, Balzano G et al. **Carbohydrate antigen 19-9 change during chemotherapy for advanced pancreatic adenocarcinoma.** *Cancer* 2009; 115: 2630–2639.
42. Wong D, Ko AH, Hwang J et al. **Serum CA19-9 decline compared to radiographic response as a surrogate for clinical outcomes in patients with metastatic pancreatic cancer receiving chemotherapy.** *Pancreas* 2008; 37: 269–274.
43. Ali CW, Kaye TF, Adamson DJA et al. **CA 19-9 and survival in advanced and unresectable pancreatic adenocarcinoma and cholangiocarcinoma.** *J Gastrointest Cancer* 2007; 38: 108–114.
44. Hess V, Glimelius B, Grawe P et al. **CA 19-9 tumour-marker response to chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer enrolled in a randomised controlled trial.** *Lancet Oncol* 2008; 9: 132–138.