



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**  
**"DR. EDUARDO LICEAGA"**  
**CIRUGIA ONCOLOGICA**

**NIVELES SERICOS DE CA 19-9 COMO PREDICTOR DE  
RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA  
DE PANCREAS. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE  
ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

**T E S I S D E P O S G R A D O**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE**  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA**  
**CIRUGIA ONCOLOGICA**  
**(ADULTOS)**

**P R E S E N T A :**

**MARIO JOSE MENDOZA SUAZO**

**DR. JUAN FERNANDO ARAGON SANCHEZ**

**ASESOR DE TEORICO**

**DR. CARLOS ALBERTO LARA GUTIERREZ**  
**ASESOR METODOLOGICO**

**MÉXICO CDMX, JULIO 2016**



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.

---

**Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores**  
**Profesor Titular Del Curso Universitario De Posgrado Cirugía**  
**Oncológica Adultos**  
**Jefe De Unidad De Oncología Hospital General De México “Dr.**  
**Eduardo Liceaga”.**

---

**Dr. Juan Fernando Aragon Sanchez**  
**Cirujano Oncólogo Adscrito del Servicio de Tumores Mixtos Unidad**  
**De Oncología Del Hospital General De México “Dr. Eduardo**  
**Liceaga”**

---

**Dr. Miguel Angel Palomares**  
**Cirujano Oncólogo Adscrito A La Unidad De Oncología**  
**Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.**

---

**Dr. Mario José Mendoza Suazo**  
**Médico Residente De Cirugía Oncológica Adultos,**  
**Hospital General De México “Dr. Eduardo Liceaga”.**

## **DEDICATORIA**

**A mi esposa e hijos por permitirme robar este tiempo en nuestras vidas para brindarme la oportunidad de alcanzar esta meta que no es mia si no de ellos.**

**A mi querida madre que ha sido un pilar en mi vida sobre el cual descansa mi logro profesional, por brindar su vida física y espiritual para fortalecerme y permitirme llegar hasta este triunfo.**

**A todos mis compañeros de residencia, a cada uno de mis maestros el cual brindo un poco de si en mi formación y crecimiento personal y profesional.**

## **AGRADECIMIENTOS**

**Al Dr. Juan Fernando Aragon, por brindarme su apoyo desde el inicio de esta etapa de formación al brindarme su apoyo para la preparación de calidad de mis ponencias y sobre por permitirme ser participe en este proyecto, en este estudio.**

**Muchas Gracias a todos los Cirujanos Oncologos de los diferentes servicios por los cuales comparti la oportunidad de ser alumno de sus enseñanzas, al Dr. Azcary Vazquez GinecoOncologo, por ser un amigo y maestro en la unidad de tumores mamarios.**

**Al Hospital General de México, por haberme abierto las puertas y brindarme la oportunidad de nacer, crecer y poder iniciar el camino en la cirugía oncológica, enseñanzas que llevare en alto a mi país.**

**NIVELES SERICOS DE CA 19-9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL.**

<b>INDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>I. Resumen</b>	<b>1</b>
<b>II. Introducción</b>	<b>2</b>
<b>III. Marco teórico</b>	<b>3</b>
<b>IV. Diagnóstico y Resecabilidad</b>	<b>7</b>
<b>V. Procedimientos Radiológicos</b>	<b>8</b>
<b>VI. Radiografía simple de abdomen</b>	<b>8</b>
<b>VII. Ultrasonido abdominal</b>	<b>9</b>
<b>VIII. Tomografía computada</b>	<b>9</b>
<b>IX. CPRE</b>	<b>12</b>
<b>X. Ultrasonografía endoscópica</b>	<b>13</b>
<b>XI. Ultrasonografía laparoscópica</b>	<b>13</b>
<b>XII. Marcadores tumorales</b>	<b>14</b>
<b>XIII. Utilidad de los niveles de CA 19-9 en suero para evaluar Estadio del cáncer páncreas y determinación de resecabilidad Quirúrgica.</b>	<b>17</b>
<b>XIV Justificacion</b>	<b>20</b>
<b>XV Objetivo</b>	<b>20</b>
<b>XVI Diseño del estudio</b>	<b>21</b>
<b>XVII Materiales y métodos</b>	<b>21</b>
<b>XVIII Resultados</b>	<b>23</b>
<b>XIX Discusion</b>	<b>35</b>
<b>XX Conclusiones</b>	<b>38</b>
<b>XXI Bibliografia</b>	<b>39</b>

# **NIVELES SERICOS DE CA 19-9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL.**

## **Resumen**

**Objetivo:** Evaluar el valor serico del marcador CA19-9 en la predicción de la resecabilidad de pacientes con carcinoma pancreático de acuerdo con características operativas del análisis de la curva (ROC).

**METODO:** Los niveles séricos de CA 19-9 fueron medidos en 52 pacientes con cáncer de la cabeza de páncreas que fueron susceptible prequirurgicamente de resecabilidad de acuerdo a los estudios de imagen tomografica, se realizaron 05 puntos de corte tomando los valores de referencia señalados por la literatura internacional, la curva ROC fue trazada con los niveles de CA19-9; el punto que presento la mejor relación sensibilidad- especificidad fue el más cercano a la esquina superior izquierda de la gráfica. Para este valor se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos de CA19-9.

**Resultados:** Se detectó cáncer de cabeza de páncreas resecable en 27 (51,92%) de los pacientes y el cáncer de páncreas no resecable se detectó en 25 (48,08%) pacientes. Los niveles de CA 19-9 presentaron una p: 0.04 para el grupo de pacientes resecables y p: 0.10 para el grupo de no resecables. El valor de corte ideal según curva ROC del marcador CA 19-9 fue 200 U / ml, y la sensibilidad y la especificidad en este punto de corte fueron 78.3% y 69% respectivamente. El valor predictivo positivo y negativo fue 55% y 87%, respectivamente.

**CONCLUSIÓN:** el valor preoperatorio del nivel serico del CA19-9 es un marcador útil para evaluar más la posibilidad de resección de cáncer de páncreas. Obviamente aumento de los niveles séricos de CA19-9 (> 200 U / ml) pueden ser considerados como un parámetro auxiliar para el cáncer pancreático no resecable.

# **NIVELES SERICOS DE CA 19-9 COMO PREDICTOR DE RESECABILIDAD QUIRURGICA EN ADENOCARCINOMA DE CABEZA DE PANCREAS. EXPERIENCIA DE 15 AÑOS EN EL SERVICIO DE ONCOLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL.**

## **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

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la octava causa de muerte por cáncer en los hombres (138.100 muertes al año) y el noveno en las mujeres (127.900 muertes al año) (1; 3, 6)

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).

La enfermedad es rara antes de los 45 años, pero la incidencia aumenta bruscamente a partir de entonces. Las tasas de incidencia y mortalidad varían según el sexo y la raza. La incidencia es mayor en los hombres que en las mujeres (relación hombre mujer-a-1,3: 1) y en los negros que en los blancos (14,8 por 100.000 en hombres de raza negra en comparación con 8,8 por 100.000 en la población general). Sin embargo, los datos más recientes sugieren que estas diferencias raciales pueden ser disminuyendo. La efectiva predicción de resecabilidad en pacientes con ACP es crucial para facilitar el apropiado manejo de estos pacientes.

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 Hawaii y Judios Ashkenazi son susceptibles de presentarla.

El hábito de fumar y la diabetes son los únicos factores de riesgo que se han asociado consistentemente con el cáncer de páncreas. Además, la resistencia a la insulina y el metabolismo anormal de la glucosa, sin un diagnóstico de diabetes, también pueden ser factores de riesgo en la etiología del cáncer de páncreas.

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).

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

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

El 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 transcelomica; la principal diseminación linfática

ocurre a los ganglios pancreáticos superiores y pancreatoduodenales. La afección hematológica 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 empastradas 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 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 supervivencia posterior a la cirugía y en forma general 5- 15% de supervivencia 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 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 mala absorción), sus anormalidades 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 intrapancreaticas 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 tomografías 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 sea 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, más no así

los marcadores tumorales que muchas veces llegan a utilizarse como auxiliares en el diagnóstico más no como índice de resecabilidad de estos tumores. (17)

### **Marcadores tumorales**

Los marcadores tumorales son productos biológicos y utilizado como indicadores de las alteraciones celulares, bioquímicos, moleculares y genéticos en la que la neoplasia se pueden reconocer. Los marcadores tumorales se utilizan una herramienta de diagnóstico, se correlaciona con la cantidad de tumor presente, permite la clasificación subtipo a la etapa más precisión a los pacientes, ya sea de pronóstico ya sea por la presencia o ausencia del marcador y guías de elección de la terapia y predecir la respuesta al tratamiento.

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. (52)

<b>ASSAY PARAMETER</b>	<b>CA 19- 9</b>	<b>CA125</b>	<b>CEA</b>	<b>CA50</b>	<b>CA724</b>	<b>CA242</b>	<b>AFP</b>
<b>ROC AREA</b>	0.66	0.81	0.67	0.63	0.67	0.64	0.49
<b>95 % CI</b>	0.59- 0.74	0.75- 0.87	0.59- 0.74	0.55- 0.70	0.59- 0.74	0.57- 0.72	0.41- 0.57
<b>CUTOFF VALUE</b>	289.40	19.70	3.72	101.40	2.71	46.10	3.25
<b>SENSITIVITY(%)</b>	63.24	78.68	63.24	52.21	65.44	64.71	43.38
<b>SPECIFICITY(%)</b>	71.05	71.05	63.16	78.95	68.42	60.53	61.84
<b>PPV(%)</b>	71.63	82.95	75.44	81.61	78.76	74.58	67.05
<b>NPV(%)</b>	51.92	65.06	48.98	48.00	52.53	48.94	37.90

**Parámetros de ensayo para los marcadores tumorales en suero en pacientes con cancer de pancreas para predecir resecabilidad en cancer pancreatico.**

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)

		<b>SC6-Ag (%)</b>	<b>CA 19-9 (%)</b>	<b>Ultrasonido(%)</b>	<b>TC (%)</b>
SENSIBILIDAD		73	84.	82.6	83.5
ESPECIFICIDAD		90.9	84.	55.8	59.7
VALOR	P.	92.3	88.	73.8	76.2
VALOR	P.	69.3	73.	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 resecabilidad 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 resecabilidad 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  $\geq 92$  U/mL predijeron resección R1, R2 e irresecabilidad con una eficacia del 90.6%, sugiriendo entonces que una mediana de  $< 100$ U/mL se correlaciona con resecabilidad 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 resecables.( Tabla 3).

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 y evitar falso negativo o falso positivo mediante exploración quirúrgica. (14).

Se puede aseverar entonces que existe una implicación clínica el determinar el nivel sérico del CA 19-9 como parámetro o criterio predictivo de resecabilidad 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).

AUTOR, año	numero	STATUS TUMOR	CA 19-9 U/mL
Safi et al, 1997	106	Resecable	152
	199	Irresecable	512
Nakao et al, 1998	18	Resecable	NA
	130	Irresecable	
Schleiman et al, 2003	40	Resecable	73.5
	49	Irresecable	374
	25	Localmente avanzado	336
	24	Metastasisico	431
Kilic et al, 2004	18	Resecable	19.3
	15	Irresecable	302
	18	Diseminado	500
	19	Metastasis Peritoneales	780.49
Maithel et al, 2008	211	Resecable	131
	51	Irresecable	379
Kim et al, 2009	24	R0 Resecable	49.66
	48	R1/2 Reseccion	233.03
	42	Irresecable	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 resecabilidad. 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%. (21).

## **Justificación**

Hasta la fecha continua sin existir un consenso internacional sobre el nivel ideal del valor sérico del CA 19-9 para determinar resecabilidad en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas, que pueda tomarse como referencia y ser aplicado en la práctica clínica. Debido a la progresión silente y alta mortalidad a corto plazo de esta patología, esta situación había significado una limitante en nuestra unidad para obtener un volumen poblacional significativo que nos permitiera obtener datos para un análisis estadístico adecuado y poder obtener el valor de CA 19-9 determinante en el diagnóstico, predictor de resecabilidad, supervivencia y como parte fundamental en el seguimiento en pacientes con tratamiento neoadyuvante o quirúrgico óptimo.

Este trabajo representa la continuidad en el tiempo de pacientes atendidos en la unidad de Oncología Hospital General de México; esto permitió obtener una muestra poblacional mayor que se tradujo en elevación y validación de los resultados obtenidos en estudios previos. Con este trabajo intentamos valorar y demostrar 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**

Concluir la continuidad al análisis previo a este estudio en determinar si los valores séricos del CA 19-9 en pacientes con cáncer de cabeza de páncreas, son predictivos de resecabilidad, en pacientes del Servicio de Oncología del Hospital general de México atendidos en el periodo 1999-2015.

Valorar nivel cuantitativo de corte del CA 19-9 que sugiera 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, en el periodo correspondiente enero de 1999 a Diciembre 2015.

### **Material y métodos**

Se incluyeron 52 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y que tenían confirmación de adenocarcinoma de páncreas (histológico del espécimen o biopsias), sometidos a laparotomía exploradora en el periodo de Enero de 1999 a Diciembre 2015 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.

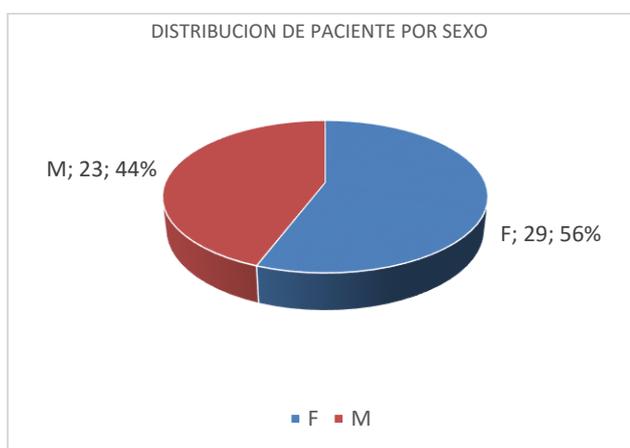
Se realizó revisión de expedientes de estos pacientes en donde se analizó edad, sexo, sintomatología, niveles séricos de CA19-9, descripción detallada y criterios de resecabilidad por tomografía, así como los hallazgos transoperatorios. Todos estos datos fueron registrados en una hoja recolección de datos. Los datos recabados se recopilaron en una base de datos Excel para Windows X, análisis con SPSS 24, se realizó calculo de medidas de tendencia central y los resultados 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 inferior del marcador fue el valor promedio referido en la literatura como punto de inicio de irresecabilidad y en considerando los siguientes niveles en ascenso segun los diversos estudios descritos previamente.

De estos 5 puntos de corte se analizaron las cuantificaciones séricas de nuestros pacientes en tablas de 2x2 y se determinaron tanto la sensibilidad como la especificidad de cada uno de estos puntos; posteriormente se utilizó una curva ROC (curva de características operativas para el receptor), el punto más cercano a la esquina superior izquierda de la gráfica fue elegido como el punto de corte ideal para este valor se calcularon la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, 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.

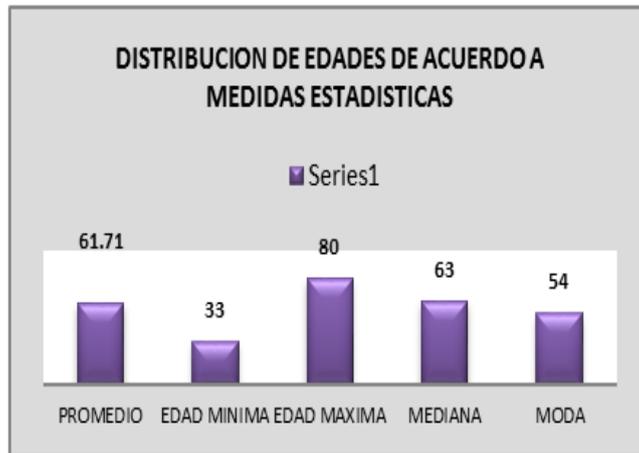
## Resultados

Se tabularon y se analizaron un total de 52 pacientes con sospecha de cáncer de cabeza de páncreas, en un periodo comprendido entre Enero 1999 y Diciembre 2015 y que cumplieron los criterios de inclusion en nuestro estudio, 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, 29 pacientes correspondieron al sexo femenino, mientras que 23 al sexo masculino. (Grafico 1)



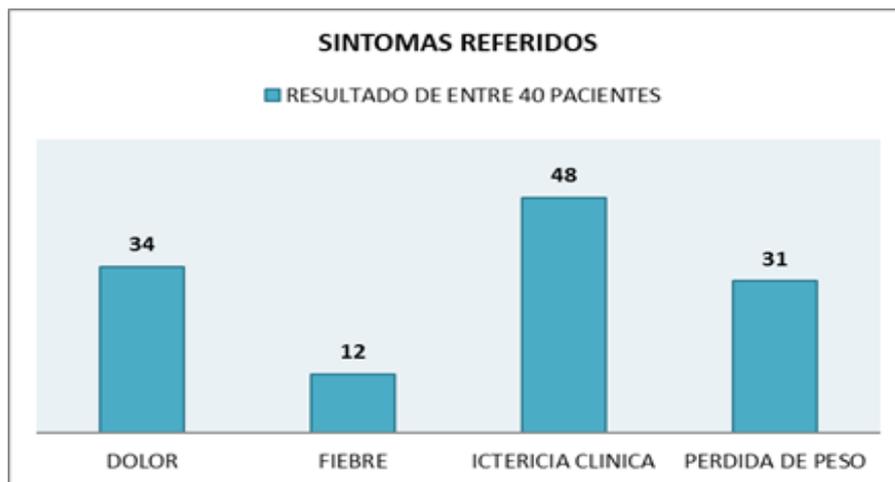
**Grafico 1.-** Distribución por sexo en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Según grupos etarios la menor edad fue de 33 años, mientras que el paciente de mayor edad se encontró con 80 años, el promedio de edad fue de 61.7 años, siendo la mediana de 63 años. (Grafico 2)



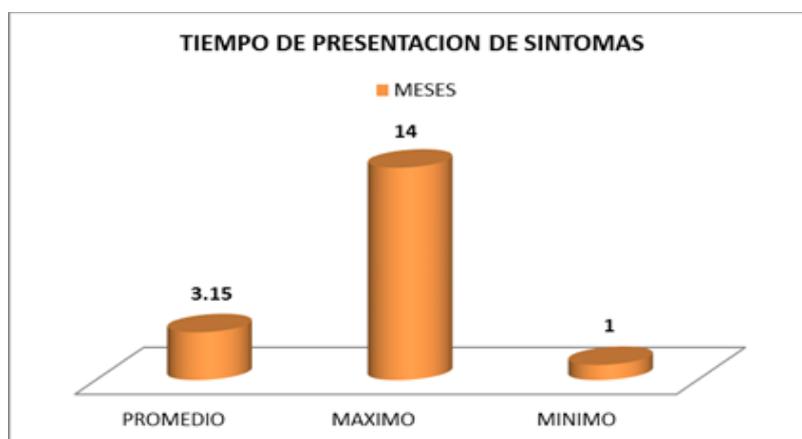
**Grafico 2.-** Distribución por edades en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

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 48 pacientes el síntoma predominante fue ictericia, en 34 pacientes fue dolor en epigastrio, se presentó pérdida de peso en 31 pacientes, de tal manera que el orden de frecuencia el síntoma principal fue ictericia, seguido de dolor y pérdida de peso, lo cual en esta valoración se encontró acorde con lo descrito en la literatura (Grafico 3)



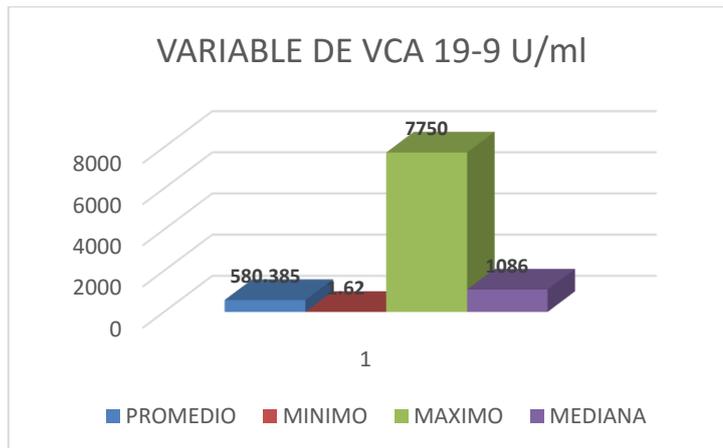
**Grafico 3.-** Síntomas referidos en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

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 3 meses, con el periodo más largo de 14 meses, este periodo y el tiempo requerido para completar el protocolo prequirurgico no fue considerado una variable limitante en los resultados quirurgicos observados en los pacientes. (Grafico 4).



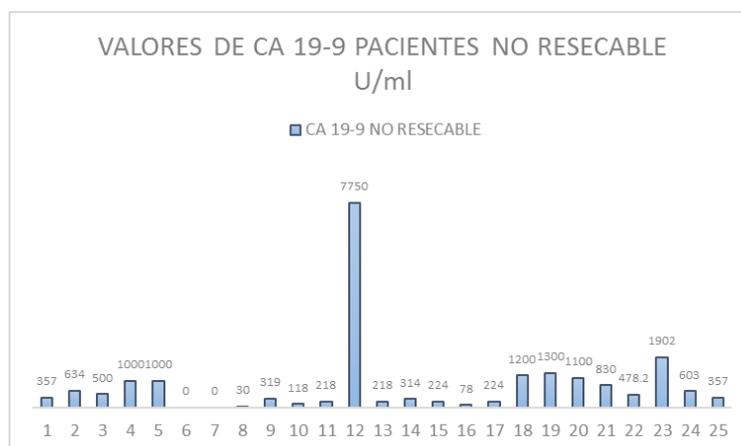
**Grafico 4.-** Tiempo de evolución de síntomas en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

El valor del marcador CA 19-9, se encontro con un promedio del valor de 580.3U/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).



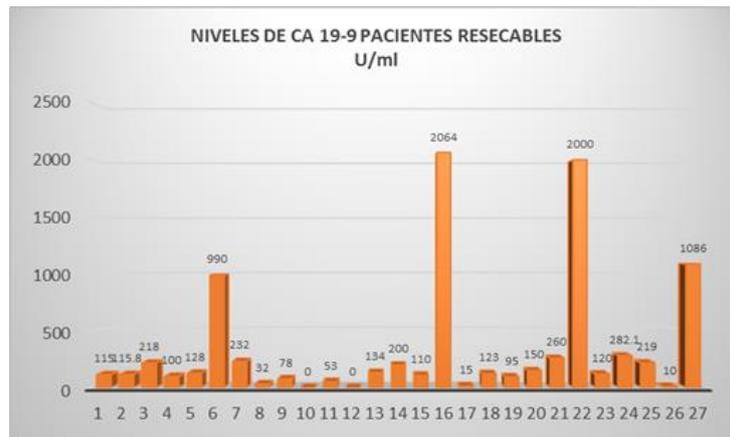
**Grafico 5.-** Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas del servicio de Oncología del Hospital General de México.

Existió un índice de resecabilidad del 51.9%, es decir de los 52 pacientes sometidos a exploración quirúrgica, 27 pacientes fueron resecables, correspondiendo 17(53.1%) pacientes al sexo femenino y 10(31.3%) al sexo masculino. En los pacientes no resecables se observó un comportamiento heterogéneo del marcador encontrándose un mínimo de 30U/ml y máximo de 7750, con variabilidades del mismo. Tres 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).



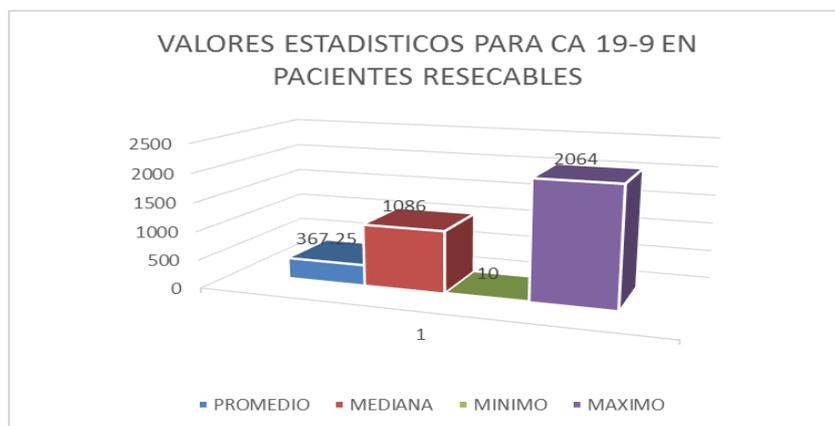
**Grafico 6.-** Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas no resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

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 heterogeneo. (Grafico 7).



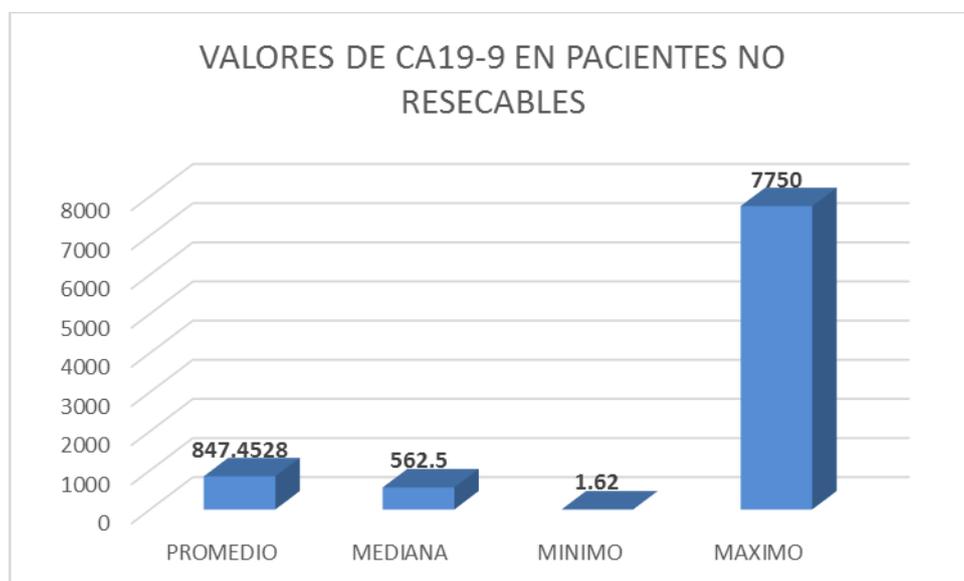
**Grafico 7.-** Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer de páncreas resecables del servicio de Oncología del Hospital General de México.

En el grupo de los pacientes con cáncer de cabeza de páncreas resecable, se encontró que valor promedio del CA 19.9 fue de 367.25; un nivel minimo de 10U/ml y maximo de 2064U/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 847.4 U/mL, con una mediana de 562 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 27 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	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	95

PANCREAS DE 1.5X 1.1 cm		
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	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	115.8

180 GRADOS DE LOS VM		
19.-TUMOR CABEZA PANCREAS 2x3 CM	LAPE + WHIPPLE CON CONSERVACION PILORO	28.9
20.-TUMOR DE CABEZA DE PANCREAS DE 4CM NO INFILTRA VASOS, ADENOPATIAS LOCORREGIONALES.	PANCREATODUODENETOMIA CON PRESERVACION PILORICA.	150
21.- TUMOR CABEZA DE PANCREAS 5CM, RESECABLE, SIN INVASION A GRANDES.	PANCREATODUODENECTOMIA CON PRESERVACION PILORICA.	260
22.- TUMOR CABEZA DE PANCREAS DE 4CM,	PANCREATODUODENECTOMIA RADICAL.	2000
23.- TUMOR CABEZA DE PANCREAS DE APROX 5X4CM	LAPE + WHYPPLLE	120
24.-TUMORACION A NIVEL DE CABEZA DE PANCREAS QUE INFILTRA TODA LA GLANDULA DESDE LA CABEZA, CUERPO, COLA CON ETO: ADENOCA BIEN DIFERENCIADO	PANCREATECTOMIA TOTAL + ESPLENECTOMIA + DUODENECTOMIA GASTRECTOMIA DISTAL + COLECISTECTOMIA + GASTROYEYUNOANASTOMOSIS LATEROLATERAL+ DERIVACION BILIAR CON SONDA KHER + EMPAQUETAMIETNO.	282
25.- TUMORACION DE 3.5 X 2CM EN LA CABEZA DEL PANCREAS.	LAPE + WHYPPLLE	219

26.-TUMOR DE 1.5 X 1 X 1CM EN LA CABEZA DEL PANCREAS, GANGLIOS PERIPANCREATICOS CON DIMENSION PROMEDIO DE 0.3 X 0.2 X 0.2CM.	LAPE + WHYPPE	10
27.-TUMOR DE 3X2CM EN CABEZA DE PANCREAS	LAPE + WHYPPE	1086

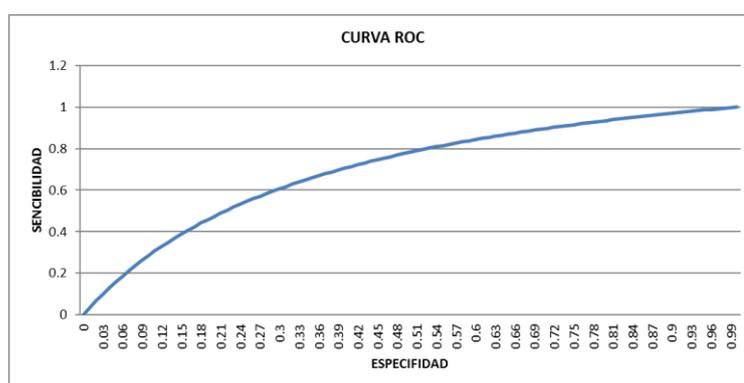
**Tabla No.4.-** Valores séricos del CA 19-9 en los pacientes con cáncer pancreas resecables que fueron analizados. Pacientes del Servicio de Oncología del Hospital General de México.

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 esta en 100U/mL existe una sensibilidad de 69.2%, con una especificidad del 53.8%, de manera inversa si escogemos el corte a un valor de 350 U/mL la sensibilidad se presenta en 69% y la especificidad en 78.9%. 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 entre la sensibilidad y especificidad para nuestra prueba esta entre 150 Y 250 U/mL, ya que por arriba de 350 U/mL la prueba se vuelve mas especifica pero menos sensible.

VALOR DE CORTE DE CA 19-9	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
100U/ml	69.2%	53.8%
150U/ml	77.3%	66.7%
<b>200U/ml</b>	<b>78.3%</b>	<b>69%</b>
250U/ml	70%	72.7%
350U/ml	69%	78.9%

**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 con la relación de sensibilidad y especificidad corresponde a donde el nivel sérico se cuantifica en 200 U/mL, para este valor la sensibilidad corresponde al 78.3%, mientras que la especificidad se presenta en 69%, para este punto del valor predictivo positivo de la prueba está en 55%, y el valor predictivo negativo está en 87%, 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 200 U/mL, punto óptimo de sensibilidad y especificidad, demuestra que el 78% de los pacientes por debajo de este valor serán resecables al momento de la exploración quirúrgica, mientras que el 69% no lo serán, con un valor predictivo positivo VPP(+) del 55%, lo que significa que el 55% de los pacientes por debajo de 200 U/mL serán realmente resecables ante este valor, y el valor predictivo negativo VPN (-) del 89% significa que el 89% de los pacientes no resecables ciertamente no lo serán al cuantificar dicho valor sérico.

## DISCUSION

La disponibilidad de todos los medios preoperatorios tanto de laboratorio, imagen( TAC helicoidal con triple contraste), endoscopicos, y marcadores tumorales, no siempre es posible lo cual limita la estratificacion de los pacientes con cancer de cabeza de pancreas en grupos quirúrgicamente resecables y no resecables, esta limitante de disponer de estos medios y menos aun de forma simultanea nos obliga a contar con las mejores herramientas que de forma individual puedan predecir dicha situacion en este aspecto contar con el valor serico apropiado del marcador CA 19-9 nos ayudara por si solo a limitar los abordajes quirurgicos innecesarios.

En cuanto a la distribucion por sexo y edad del cancer a nivel de la cabeza de pancreas encontramos que las mujeres y la pacientes por arriba de la sexta decada de la vida fueron los mas afectados, esto se corresponde a lo descrito en la literatura. (6)

Uno de los criterios de inclusion en nuestro estudio fue la resecabilidad preoperatoria tomografica, al asociar esta variable a nuestra poblacion encontramos un valor significativo  $P < 0.004$  en el grupo resecable considerando el punto de corte en 200U/ml y de  $P < 0.001$  en el grupo de no pacientes no resecables, es importante señalar que el valor predictivo positivo de CT para predecir resecabilidad del adenocarcinoma cabeza del páncreas se encuentra en algún lugar entre 50% y 80% segun lo referido por J. Ellsmere(50) Desafortunadamente, los métodos de imagen, en especial la TAC helicoidal, siguen siendo poco exactos, ya que entre el 35-45% de los tumores considerados resecables, no lo son al momento de la cirugía.( 27, 28).

La relacion entre la resecabilidad tomando el valor sérico del CA 19-9 ha demostrado resultados variable, nuestros resultados demostraron que la

probabilidad de resección fue del 51.9% con un valor promedio del valor del CA 19-9 de 367U/ml aproximando a lo descrito por Shun Zhang y Umashank(21,24,31), en cuanto al porcentaje de irresecabilidad fue del 48.1% con un promedio de 847.4 U/ml valor que presenta similitudes con los estudios, Aragon(10), pero mayor si lo comparamos con los resultados de Mehmet Killic(7). El referencia al punto de corte ideal del nivel de CA 19-9 en nuestro estudio fue de 200U/ml, siendo menor en referencia a los estudios previos realizados por Nevares (45), Mehmet y Killic (7) y Shun Zhang (46). Otros autores como Formark, Schlieman (34) comentan que valores de 150U/ml y 300 U/ml ya son sugerentes de irresecabilidad; en el estudio de Pandiaraja quien no encontró correlación entre el nivel sérico del Ca 19-9 y resecabilidad (47).

Los resultados en referencia a la sensibilidad y especificidad fueron de 78.3% y 69% respectivamente para nuestro punto de corte, es valor es similar por Safi et al (47), quien reportó una sensibilidad de 74%, pero menor a los valores descritos por Killic (7); a pesar de la diferencia numérica de nuestra población de estudio y la de los estudios internacionales la proporción porcentual no varía significativamente, sobre todo comparándola con la revisión sistemática de los norteamericanos.

Un dato importante es señalar es que pacientes con Ca de Páncreas irresecable tuvieron valores normales de este marcador, correspondiendo este a 3 pacientes (5.7%) valor menor al reportado por Pandijara en su estudio de 30 pacientes (47). Safi et al describió que el 80% de los pacientes con enfermedad irresecable presentaban valores  $\geq 300$  U / y que un 5-10% de pacientes no muestran alteración de suero CA 19-9. (48).

Al analizar los valores predictivos en nuestro estudio encontramos valores de VPP (+) 55 y de VPP (-) del 87%, lo cual concuerda a lo descrito por Nevares (45), pero varia al compararlo con lo señalado por N. Alexakis y Gomato: VPP del 15,1% y un VPN del 95,5%. (49), y por Zhang: VPP 84.38% y VPN 90% donde se tomo un punto de corte de 353 U/ml.

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. 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) .

## CONCLUSIONES

La experiencia lograda durante los últimos 15 años en nuestra unidad con el nivel del marcador tumoral nos permite concluir y determinar que:

-Más que una prueba de predicción, continua constituyendo un estudio sugestivo de resecabilidad, como lo demuestran los diversos estudios, actualmente continua sin existir un punto o rango estandar que defina como valor unico el criterio de irresecabilidad,

-Al mejorar los medios complementarios de diagnóstico y lo más importante de la disponibilidad constants de los mismos en nuestra unidad se podrá reducir el margen incierto que propician la ausencia o resultados de estudios inadecuado como es el de continuar si disponer de un adecuado estudio tomográfico.

-La utilización de otros marcadores tumorales para el abordaje prequirúrgico constituyen herramientas no estandar en la práctica clínica (ejemplo laminina gamma2 LAMC2); pero si es posible investigar de forma prospectiva el uso combinado del marcador CA 125, ACE, en nuestros pacientes para obtener la relación de los mismos.

-Tomando en cuenta los resultados de este análisis concluimos que los pacientes con niveles séricos mayores de 200U/ml y criterios tomográficos de irresecabilidad no son susceptibles de resecabilidad R0 y que cualquier intento unicamente eleva la morbimortalidad; estos pacientes se beneficiarian como metodo complementario el uso estricto de la laparoscopia diagnostic para determinar la resecabilidad.

## 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.- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. **Cancer statistics, 2016**. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7.
- 4.- Alpa V. Patel, Carmen Rodríguez. **Obesity, Recreational Physical Activity, and Risk of Pancreatic Cancer in a Large U.S. Cohort**. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Feb;14(2):459-66.
- 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* 10<sup>th</sup> edition. 3 pp 1009
- 7.- Mehmet Killic, MD; Erdal Goecmen, MD; Mesut Tez, MD; Tamer Ertan, MD. **Value of preoperative serum CA 19-9 levels in predicting resecability 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.- Abelloff, M MD, Armitage, J, MD, John E. Niederhuber, MD, Abelloff: **Abelloff's Clinical Oncology**, 5th ed. Elsevier, 2014.

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.- Barry W. Feig, **Pancreatic Adenocarcinoma.** *The MD Anderson Surgical Oncology Handbook*, 2012 p. 772.

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 resecabilidad 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 cancer.** *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. Kilic 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.

45.- Nevares. **Estado actual del nivel serico del ca 19-9 como predictor de reseabilidad quirurgica en adenocarcinoma de cabeza de pancreas. 2012.**

46.- Shun Zhang et al. **Clinical value of serum CA19-9 levels in evaluating resectability of pancreatic carcinoma.** World J Gastroenterol. 2008 Jun 21; 14(23): 3750–3753.

47.- Pandiaraj J. **The Role of CA19-9 in Predicting Tumour Resectability in Carcinoma Head of Pancreas.** J Clin Diagn Res. 2016 Mar.

48.- Safi, Shlosser W. **Prognostic value of CA 19-9 serum course in pancreatic cancer.** Hepatogastroenterology. 1998 Jan-Feb;45(19):253-9.

49.- N. Alexakis, I.P. Gomatos, S. Sbarounis, **High serum CA 19-9 but not tumor size should select patients for staging laparoscopy in radiological resectable pancreas head and peri-ampullary cancer.** European Journal of Surgical Oncology. Volume 41, Issue 2, February 2015, Pages 265–269.

50.- J. Ellsmere. **Does multidetector-row CT eliminate the role of diagnostic laparoscopy in assessing the resectability of pancreatic head adenocarcinoma? Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques** March 2005, Volume 19, pp 369–373.

52.- Guopei Luo. **CA125 is Superior to CA19-9 in Predicting the Resectability of Pancreatic Cancer.**