



# Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CENTRO HOSPITALARIO: INSTITUTO NACIONAL  
DE LA NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

"UTILIDAD DIAGNOSTICA DEL ANTIGENO CA 19-9 EN  
CANCER DE PANCREAS Y NEOPLASIAS DE LA  
ENCRUCIJADA PANCREATOBILIAR."

## TESIS

Para obtener Diploma de la

ESPECIALIDAD DE GASTROENTEROLOGIA.

Presenta

DR. GUILLERMO RAFAEL ACEVES TAVARES.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D.F.

Noviembre de 1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INTRODUCCION

El cáncer de páncreas es una enfermedad cuya frecuencia va en aumento (1); en nuestro país ocupa el cuarto lugar de las neoplasias del aparato digestivo (2). Hasta el momento actual el diagnóstico se hace generalmente en estadios avanzados por una parte debido a la localización retroperitoneal del órgano que hace difícil el diagnóstico temprano y por otra parte por la alta invasividad de estas neoplasias, lo que ha ocasionado que el 85% de los pacientes al momento del diagnóstico tengan metástasis a distancia (3).

A pesar de todos los esfuerzos en la detección temprana del cáncer de páncreas, la sobrevida prácticamente no ha cambiado y en el grupo total de enfermos es en promedio de dos meses una vez establecido el diagnóstico (4). Sin embargo, en estudios recientes se ha informado una sobrevida a 5 años que va desde el 7% hasta el 28% (5,6) en los casos que fue posible someterlos a resección quirúrgica e incluso llega al 37% cuando se consideran sólo los enfermos en estadio I (7).

Estos resultados enfatizan la necesidad de encontrar métodos diagnósticos útiles que permitan identificar oportunamente los enfermos con cáncer de páncreas.

Se han descrito métodos de imagen y marcadores tumorales en sangre periférica; dentro de los primeros, la mayoría de los autores están de acuerdo en que los mejores resultados se obtienen mediante el uso combinado de la colangiopancreatografía. En relación con los marcadores tumorales se han utilizado diversos tipos, como el antígeno carcinoembriónico, la alfafetoproteína, enzimas propias de la secreción exocrina pancreática, fosfatasa alcalina, ribonucleasa pancreática, pruebas de agregación microleucocitaria y el antígeno CA 19-9,

los que, ha excepción de este ultimo, no han demostrado adecuada sensibilidad y especificidad (9).

Recientemente hemos descrito una alteración en la relación testosterona/dehidrotestosterona en hombres con cáncer de páncreas que podría ser útil en el diagnóstico temprano (10), pero que requiere ser probada en estudios clínicos posteriores.

En conclusión, de acuerdo a lo informado en la literatura el marcador tumoral más útil hasta la actualidad es el antígeno CA 19-9 (11), el cual fue descrito en 1981 por Koprowski al identificar un anticuerpo monoclonal que reaccionaba con un antígeno presente en el suero de los pacientes con adenocarcinomas gastrointestinales; este anticuerpo se derivó de la inoculación de ratas con líneas celulares humanas de carcinoma colorrectal; este reacciona con un determinante antigénico carbohidrato (CA 19-9) que se ha identificado como una lacto-N-fucopentosa sialitada. Este antígeno está presente en el suero de una fracción glucoproteica de alto peso molecular: la fracción mucina (12).

Aún cuando se ha encontrado elevación de los niveles séricos del CA 19-9 en diferentes enfermedades malignas, su utilidad en la detección del cáncer de páncreas se ha basado en los resultados anormales observados en el 79% de los casos y sólo en un porcentaje muy bajo en pacientes con enfermedades benignas (13).

En el presente trabajo hemos estudiado la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas con otras neoplasias de la región como son ámpula de Vater y de vías biliares así como con enfermedades benignas pancreatobiliares.

## MATERIAL Y METODOS

Grupos de estudio:

Se tomaron muestras de sangre después de un ayuno nocturno de 12 horas en 25 hombres sanos de 43 (+- 8) años de edad promedio (+- 1 DS) y en 54 pacientes del sexo masculino estudiados en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) y que fueron divididos en los siguientes grupos:

Grupo de enfermedades benignas de la encrucijada pancreatobiliar (n=19). La edad media (+- 1 DS) fue de 57+- 15.1 años (rango 28-80). En 10 casos el diagnóstico de ingreso fue de ictericia obstructiva que después de estudio se comprobó su naturaleza benigna. En los 9 enfermos restantes se estableció el diagnóstico de pancreatitis crónica.

Grupo de tumores digestivos no pancreáticos (n=19). Edad media (+- 1 DS) de 57.3 +- 18 años, (rango 26-93). Hubo 6 pacientes con cáncer gástrico, 4 con neoplasias colorrectales, 4 con cáncer de ampulla de Vater, 3 de vías biliares, uno con hepatocarcinoma y otro con cáncer de esófago. En todos se estableció el diagnóstico histológico del tumor.

Grupo de cáncer de páncreas (n=16). Edad promedio (+- 1 DS) de 60 (+- 11.1) años (rango 44-80). En todos se estableció el diagnóstico histológico y se encontraron en los siguientes estadios de acuerdo a Beahrs (14): Estadio I: (n=4), estadio II (n=2), estadio III (n=1), estadio IV (n=8) y en un caso no pudo precisarse el estadio.

### Determinación de CA 19-9:

Las muestras de sangre se centrifugaron a 1500 rpm y se congeló el suero a - 20°C hasta su proceso. La determinación del antígeno carbohidrato CA 19-9 se realizó por medio de un ensayo inmunorradiométrico comercial (Compagnie Oris Industrie S.A.B.P. 21 F 91190 GIF SUR YVETTE, France).

Principio de la prueba: es un ensayo inmunorradiométrico de fase sólida (ELSA). La fracción ELSA cubierta con un anticuerpo monoclonal de ratón se incubaba con el suero problema, el standard o el control. Durante esta incubación, el CA 19-9 presente en el espécimen se une al ELSA. Los materiales no unidos son removidos mediante aspiración y lavado. El mismo anticuerpo monoclonal anti CA 19-9 marcado con  $^{125}\text{I}$  es entonces incubado con el ELSA y revela el CA 19-9 fijado sobre el. Después de que el marcador no unido ha sido lavado, se cuenta la radioactividad unida al ELSA, la cual es proporcional a la cantidad de CA 19-9 presente en el ensayo.

El coeficiente de variación interensayo fue de 6.7% y el de intraensayo fue de 17%.

### Análisis Estadístico

Las diferencias entre el total de los grupos estudiados se evaluaron mediante un análisis de varianza no paramétrica de Kruskal-Wallis tomando como significativo un valor crítico superior a 7.815 (15). La diferencia entre dos grupos se analizó mediante una prueba U de Mann Whitney y se consideró significativa cuando se obtuvo una  $p < 0.05$  (dos colas) (16).

Se consideró anormal un valor por arriba de -  
37 U/ml de acuerdo a lo establecido por Del Villano y cols. (17).  
Se calculó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo  
tanto a este nivel como por arriba de 120 U/ml que es donde se  
ha encontrado mayor utilidad diagnóstica para carcinoma pancreático  
(17). También en base a la sensibilidad y especificidad se diseñó  
una curva "ROC" ("Receiver Operating Characteristic") (18).

## RESULTADOS

En la figura 1 pueden verse los valores individuales de CA 19-9 obtenidos en cada grupo de estudio y en los sujetos sanos.

Los resultados entre los grupos de pacientes fueron significativamente diferentes de acuerdo análisis de varianza no paramétrica ( $H=181.3$ ). No hubo diferencia significativa entre el grupo de los tumores digestivos no pancreáticos comparado con el grupo de cáncer de páncreas. Sin embargo, al considerar los enfermos con neoplasias del ámpula de Vater y de las vías biliares junto a los de cáncer de páncreas ( $n=23$ ) y compararlos con el resto de los pacientes con neoplasias digestivas no pancreáticas ( $n=12$ ), se obtuvo un valor de  $P < 0.006$ .

La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo del CA 19-9 en cáncer de páncreas contra los dos grupos controles (enfermedades benignas y otros tumores gastrointestinales) se anotan en la tabla I. La distribución de la sensibilidad y especificidad a diferentes niveles del CA 19-9 se muestran en la figura 2.

En la tabla II se muestran los resultados de la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de la prueba en el diagnóstico de cáncer tanto de páncreas como digestivo ( $n=35$ ) contra el grupo de enfermedades benignas de la encrucijada pancreatobiliar ( $n=19$ ). En la tabla III se anotan los resultados obtenidos para el diagnóstico de cáncer de páncreas contra el de neoplasias digestivas no pancreáticas y finalmente, en la tabla IV se muestran los resultados en los casos de neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar ( $n=23$ ), es decir, de páncreas, ámpula de Vater y vías biliares, contra el grupo de enfermedades benignas.



nas ( $n=19$ ). Además se diseñó una curva "ROC" con la sensibilidad y especificidad obtenidas en diferentes puntos de corte (figura 3 y tabla V).

## DISCUSION

Todos los sujetos sanos estuvieron debajo de la mitad del límite de referencia previamente establecido en la literatura (16). El grupo con cáncer de páncreas tuvo en promedio los valores mas elevados de CA 19-9 en suero (figura 1). Dentro de éstos, los niveles más altos correspondieron a tumores avanzados, mientras que en los estadios tempranos se encontraron valores bajos, lo cual está de acuerdo con lo recientemente descrito por Mailesci y cols. (18) quienes observaron que el nivel de CA 19-9 en suero aumentaba en relación directa al crecimiento tumoral, aunque conviene mencionar que encontramos un valor muy alto (970 U/ml) en un enfermo en estadio I y un valor bajo (54 U/ml) en otro paciente con estadio IV, en el que pudieron intervenir otros factores como por ejemplo la ausencia del gene Lewis que impide la síntesis completa del antígeno CA 19-9 (19) o una pobre diferenciación histológica en donde se ha informado niveles menores de este marcador tumoral (18).

El CA 19-9 en suero tuvo una alta sensibilidad pero muy baja especificidad (Tabla I) para diferenciar al cáncer de páncreas de los controles formados por neoplasias gastrointestinales y padecimientos benignos de la encrucijada pancreatobiliar. Estos resultados son debidos a que también se eleva en los enfermos con otras neoplasias gastrointestinales no pancreáticas (figura 1). De acuerdo a estos hallazgos su elevación por arriba de 37 U/ml reflejaría en general la existencia de un padecimiento maligno gastrointestinal con regular sensibilidad y especificidad (Tabla II), pero no permitiría diferenciar al cáncer de páncreas de las otras neoplasias gastrointestinales (Tabla III). Los niveles

más elevados de CA 19-9 en este último grupo correspondieron a casos de neoplasias localizadas en el ámpula de Vater y vías biliares (Figura 1), por lo que al unir las con las de páncreas en un grupo de tumores de la encrucijada pancreatobiliar, la elevación del antígeno CA 19-9 resulta ser donde la prueba tiene su mayor utilidad diagnóstica al permitir diferenciar a estos enfermos de los pacientes con patología benigna originada en este mismo sitio (Tabla IV y Figura 3).

La determinación del CA 19-9 en sangre periférica no mostró ser útil para diagnosticar a los enfermos con cáncer de páncreas temprano, ya que en ellos se obtuvieron valores bajos, ni tampoco permitió diferenciarlos de tumores de ámpula de Vater y vías biliares. Ambos aspectos son de gran utilidad terapéutica y pronóstica, ya que por un lado, la resección quirúrgica tiene una elevada morbilidad y mortalidad (20) y sólo se justifica en estadios tempranos de cáncer de páncreas y por otro lado, los casos de neoplasias del ámpula de Vater o de vías biliares tienen el doble de sobrevida de lo encontrado en cáncer de páncreas resecable en estudios comparativos (5,6).

El estudio fue diseñado originalmente para evaluar la utilidad del CA 19-9 sérico en el diagnóstico de cáncer de páncreas y encontramos una elevada sensibilidad similar a lo informado antes (2) y menor especificidad que la reportada en la mayoría de los estudios de la literatura (21), probablemente por las características de los grupos controles que en nuestro trabajo incluyó a pacientes con enfermedades benignas y malignas. Sin embargo, consideramos que los resultados más interesantes son el haber encontrado en este estudio por primera vez en forma

evidente que la mayor utilidad del antígeno CA 19-9 es para identificar neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar, ya que con una especificidad del 100% las podemos diagnosticar cuando se encuentran valores por arriba de 100 U/ml (Tabla V).

El poder establecer la naturaleza benigna o maligna de un padecimiento es un paso crucial en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los enfermos, por lo que consideramos que nuestros resultados representan un gran avance en el diagnóstico de las enfermedades de la encrucijada pancreatobiliar.

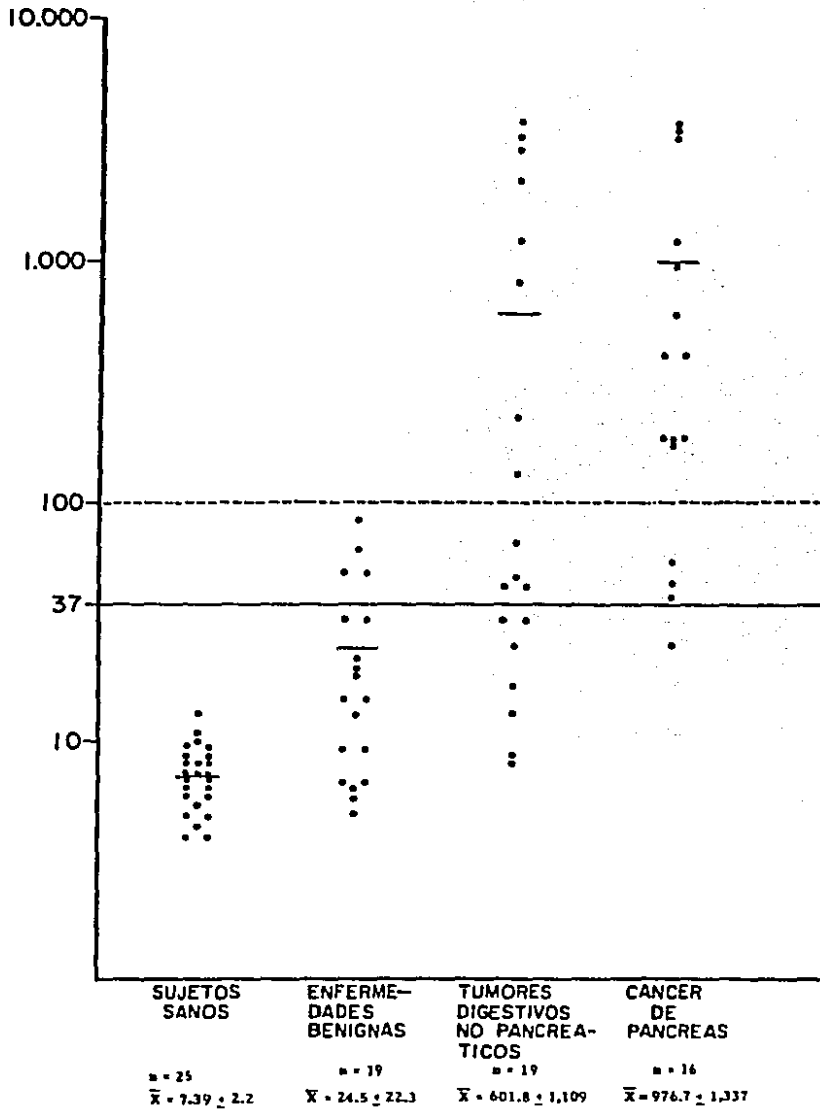


Figura 1. Resultados de concentración del antígeno CA 19-9 en el suero de individuos sanos (n=25) y en los tres grupos de pacientes: con enfermedades benignas (n=19), con tumores gastrointestinales no pancreáticos (n=19) incluyendo en este grupo los enfermos con cáncer del ampulla de Vater y vías biliares (\*);

\*Los tres valores más bajos correspondieron a estadios I y los tres más elevados a estadios IV.

T A B L A I

Nivel CA 19-9 U/ml	S %	E %	VP+ %	VP- %
$\geq 37$	94	58	48	96
$\geq 120$	75	79	60	88

Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo + (VP+) valor predictivo - (VP-) del CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer de páncreas (n=16) usando como controles a las enfermedades benignas pancreatobiliares y tumores digestivos no pancreáticos (n=38).

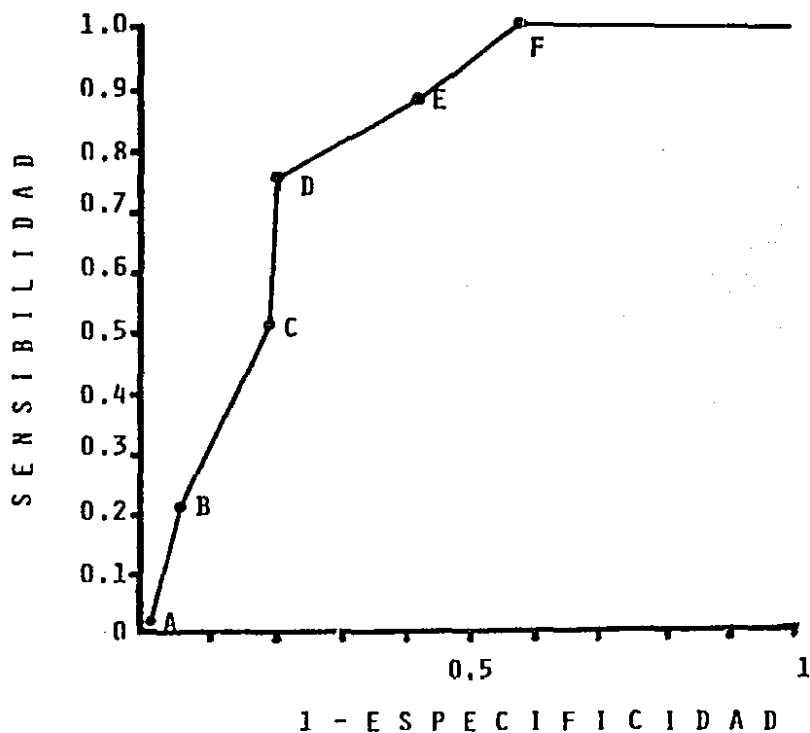


Figura 2. Curva "ROC" de distribución de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas contra los dos grupos controles de pacientes. (A  $\geq 4000$  U/ml; B  $\geq 3000$  U/ml; C  $\geq 180$  U/ml; D  $\geq 120$  U/ml; E  $\geq 40$  U/ml; F  $\geq 20$  U/ml.)

T A B L A II

Nivel CA 19-9 U/ml	S %	E %	VP+ %	VP- %
≦ 37	77	79	87	65
≧ 120	55	100	100	56

Sensibilidad (S), Especificidad (E), valor predictivo + (VP+) y valor predictivo -(VP-) del CA 19-9 en el diagnóstico de cáncer (páncreas y gastrointestinales) (n=35) usando como control a las enfermedades benignas pancreatobiliares (n=19).



T A B L A III

Nivel CA 19-9 U/ml	S %	E %	VP+ %	VP- %
$\geq 37$	94	37	56	87
$\geq 120$	75	56	60	73

Sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo + (VP+) y valor predictivo - (VP-) del CA 19-9 para el grupo de cáncer de páncreas (n=16) usando como control al grupo de tumores digestivos no pancreáticos (n=19).

T A B L A IV

Nivel CA 19-9 U/ml	S %	E %	VP+ %	VP- %
≥37	91	79	84	88
≥120	74	100	100	76

Sensibilidad (S), Especificidad (E), valor predictivo + (VP+) y valor predictivo - (VP-) del CA 19-9 - de pacientes con cáncer de páncreas y con neoplasias de vías biliares y de ámpula de Vater (Encrucijada - pancreatobiliar (n=23) contra el grupo de enfermedades benignas como control (n=19).

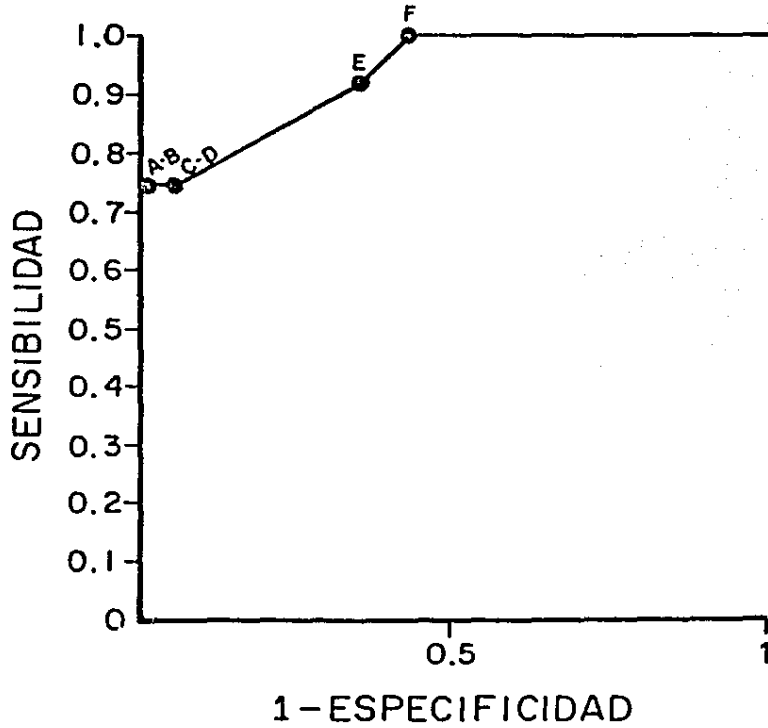


Figura 3. Curva "ROC" de distribución de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas y neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar, contra enfermedades benignas. Los niveles de corte de los valores de CA 19-9 se detallan en la tabla V.

T A B L A V

Punto	CA 19-9 U/ml	S %	E %
A	120	74	100
B	100	74	100
C	80	74	95
D	60	74	95
E	40	91	65
F	20	100	58

Niveles de corte de los valores de CA 19-9 en los que se calculó la sensibilidad y especificidad para el grupo de cáncer de la en crucijada pancreatobiliar (Páncreas, ámpula de Vater y vías biliares) (n=23) contra el grupo de enfermedades benignas de la misma en crucijada (n=19) con los que se diseñó la curva "ROC" (Receiver operating Characteristic).

**R E S U M E N**

El cáncer de páncreas es una neoplasia cuya frecuencia va en aumento y a pesar de mejores métodos de diagnóstico la mortalidad sigue siendo alta.

En este estudio probamos la efectividad del marcador tumoral CA 19-9 como diagnóstico de cáncer de páncreas.

Se estudiaron un total de 54 pacientes con un grupo control de 25. El grupo I (n=19) constituyó enfermedades benignas pancreatobiliares. El grupo II (n=19) constituyó tumores digestivos no pancreáticos. El grupo III (n=16) constituyó pacientes con cáncer de páncreas.

Los resultados al compararse con todos los grupos fueron significativamente diferentes encontrando niveles más elevados en el grupo de cáncer de páncreas y los menores en el grupo de enfermedades benignas; sin embargo no se encontró diferencia significativa entre el grupo de cáncer de páncreas y el de neoplasias digestivas no pancreáticas. Al hacer un grupo de pacientes con los de neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar (n=23) y compararlo con el grupo de neoplasias digestivas no pancreáticas (n=12) se obtuvo una diferencia significativa, situación no reportada previamente.

En conclusión se sugiere la utilidad del antígeno CA 19-9 como un marcador útil para el diagnóstico de neoplasias malignas de la encrucijada pancreatobiliar.

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Levin, DL; Connelly, RR; Devesa, SS. Demographic Characteristics of Cancer of the Pancreas: Mortality, Incidence and Survival. Cancer:47:1456, 1981.
- 2) Villalobos, JJ; Anzures, ML; Rodríguez, L. et.al. Octavo informe del Grupo de Estudios sobre Cáncer del Aparato Digestivo. Rev Gastroenterol Mex:52:21, 1987.
- 3) Go, VLW; Taylor, WF; DiMagno, EP. Efforts at Early Diagnosis of Pancreatic Cancer: The Mayo Clinic Experience. Cancer: 47:1698, 1981.
- 4) Gordis, L; Gold, EB. Epidemiology and Etiology of Pancreatic Cancer. En Go, VLW; Gardner, JD; Brooks, FP; Lebenthal, E.; DiMagno, EP; Sheele, GA. The Exocrine Pancreas. Raven Press 1986: 621.
- 5) Jones, BA; Langer, B; Taylor, BR; Girotti, M. Periampullary Tumors: Which Ones Should be Resected? Am J Surg 149:46, 1985.
- 6) Kellum, J; Clark, J; Miller, HH. Pancreatoduodenectomy for Resectable Malignant Periampullary Tumors. Surg Gyn Obs 157:363, 1983.
- 7) Tsuchiya, R; Noda, T; Harada, N; et. al. Collective Review of Small Carcinomas of the Pancreas. Ann Surg 203:77, 1986.
- 8) Moosa, AR; Levin, B. The Diagnosis of "Early" Pancreatic Cancer: The University of Chicago Experience. Cancer 47:1688, 1981.
- 9) Robles-Díaz, G; Díaz-Sánchez, V; Méndez, JP; Altamirano, A; Wolpert, E. Low Serum Testosterone/Dehydrotestosterone Ratio in Patients with Pancreatic Carcinoma. Pancreas 2:684, 1987.

- 10) Safi, F; Roscher, R; Schenluhn, H; Dopfer, P; Beger, HG.  
High Sensitivity and Specificity of CA 19-9 for Pancreatic Carcinoma in Comparison to Chronic Pancreatitis. Serological and Immunohistochemical Findings. Pancreas 2:398, 1987.
- 11) Koprowski, H; Steplewski, Z; Mitchell, K; Herlyn, M; Fuhrer, P.  
Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. Somatic Cell Mol Genet 5: 957, 1979.
- 12) Haglund, C; Roberts, Pj; Kuusela, P; Scheinin, TM; Mäkelä, O; Jalanko, H.  
Evaluation of CA 19-9 as a Serum Tumor Marker in Pancreatic Cancer. Br J Cancer 53: 197, 1986.
- 13) Manual for Staging in Cancer. American Joint Committee on Cancer. Philadelphia JB, Lippincott Co 1983.
- 14) Kruskal, WH. A Non Parametric Test for the Several Sample Problem. Ann Math Statist 23:525, 1952.
- 15) Siegel, S. La Prueba "U" de Mann-Whitney. En Siegel, S. Estadística no paramétrica. Ed. Trillas Mex. 143, 1985.
- 16) Del Villano, BC; Brennan, S; Brock, P. et.al. Radioimmuno-metric Assay for a Monoclonal Antibody-Defined Tumor Marker, CA 19-9. Clin Chem 29:549, 1983.
- 17) Feinstein, AR. Receiver-Operating-Characteristic (ROC) Curves. en Feinstein, AR. Clinical Epidemiology. WB Saunders Co. 601, 1985.
- 18) Malesci, A; Tommasini, M; Bonato, C. et.al. Determination of CA 19-9 Antigen in Serum and Pancreatic Juice for Differential Diagnosis of Pancreatic Adenocarcinoma from Chronic Pancreatitis. Gastroenterology 92: 60, 1987.

- 19) Itzkowitz, SH; Kim, YS. New Carbohydrate Tumor Markers.  
Gastroenterology 90: 491, 1986.
- 20) Shapiro, TM. Adenocarcinoma of the Pancreas: A Statistical Analysis of Biliary Bypass vs. Whipple Resection in Good Risk Patients. Ann Surg 182: 715, 1975.
- 21) Steinberg, W; Gelfand, R; Anderson, K; et. al. Comparison of the Sensibility and Specificity of the CA 19-9 And Carcino-embryonic Assays in Detecting Cancer of the Pancreas.  
Gastroenterology 90: 343, 1986.