

Sensibilidad y especificidad del CA 19-9 para el diagnóstico de neoplasias pancreatobiliares en pacientes con ictericia de origen obstructivo

Sensitivity and specificity of CA-19-9 for the diagnosis of pancreatobiliary neoplasms in patients with obstructive-origin jaundice

Dra. Vanessa Ortiz Higareda, Dr. Oscar Chapa Azuela, Dr. Benjamín Iván Hernández Mejía, Dr. Alejandro Fernando Aguilera Salgado, Dr. Rodrigo Cruz Martínez

Resumen

Objetivo: Describir el comportamiento biológico del CA 19-9 en colestasis para determinar su utilidad para el diagnóstico de cáncer pancreatobiliar en pacientes con ictericia de origen obstructivo.

Sede: Hospital General de México, O.D.

Diseño: Prospectivo, longitudinal y comparativo.

Análisis estadístico: prueba *t* y Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes; prueba de valor diagnóstico (sensibilidad, especificidad y valor global). Se realizó análisis con curvas ROC para identificar sensibilidad y especificidad con los diferentes puntos de corte.

Pacientes y métodos: Se incluyeron 54 pacientes con diagnóstico de ictericia de origen obstructivo. Se dividieron en dos grupos de acuerdo al diagnóstico final, enfermedad maligna vs enfermedad benigna. Se realizó determinación sérica de CA 19-9 al ingreso y al resolver la colestasis y se correlacionaron los niveles con el diagnóstico final.

Resultados: En pacientes ictericos, con un punto de corte de 60 U/mL para distinguir entre enfermedad maligna y benigna, el CA 19-9 tiene una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90%. Una vez resuelta la colestasis con punto de corte de 39 U/mL se obtiene una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%. La normalización del marcador después del drenaje biliar es altamente sugerente de patología benigna. La persistencia de niveles elevados (mayores de 60 U/mL) es altamente sugere-

Abstract

Objective: To describe the biological behavior of the tumor marker CA 19-9 in cholestasis to determine its usefulness for the diagnosis of pancreatobiliary cancer in patients with obstructive-origin jaundice.

Sede: General Hospital of Mexico, third level health care center. Mexico City.

Design: Prospective, longitudinal, and comparative study.

Statistical analysis: T and Kolmogorov Smirnov tests for independent samples; diagnostic value test (sensitivity, specificity, and global value). Analysis with ROC curves was performed to identify sensitivity and specificity at the different cutting points.

Patients and methods: We included 54 patients with a diagnosis of obstructive-origin jaundice. They were divided in two groups according to the final diagnosis, malignant disease vs. benign disease. Serum CA 19-9 was determined at admittance and once cholestasis had been resolved, and the levels were correlated with the final diagnosis.

Results: In jaundice patients, with a cut point of 60 U/mL to distinguish between malignant and benign disease, the CA 19-9 marker has a sensitivity of 80% and a specificity of 90%. Once cholestasis had been resolved with a cut point of 39 U/mL, sensitivity was of 71% with a 96% specificity. Normalization of the marker after bile drainage is highly suggestive of benign pathology. The persistence of high levels (higher than 60 U/mL) is highly suggestive of ma-

www.medigraphic.org.mx

Hospital General de México, O.D., Secretaría de Salud
Correspondencia: Dra. Vanessa Ortiz Higareda
Unidad 305 Cirugía General
Hospital General de México
Dr. Balmis 148, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc 06726 México, D.F.
Teléfono: (+55) 2789 2000
E-mail: higared@hotmail.com

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: <http://www.medigraphic.com/cirujanogeneral>

rente de malignidad con una sensibilidad de 58% y especificidad de 100%.

Conclusiones: La colestasis sí modifica la sensibilidad y especificidad del CA 19-9 para el diagnóstico de neoplasias malignas pancreatobiliares, por lo que en presencia de ictericia de origen obstructivo el punto de corte de 60 U/mL ofrece una sensibilidad de 80% con una especificidad de 90% para distinguir entre enfermedad benigna y maligna. Una vez resuelta la colestasis, la persistencia de niveles elevados es altamente sugerente de malignidad.

Palabras clave: CA 19-9, neoplasias pancreatobiliares, neoplasias de la encrucijada, colestasis, ictericia, cáncer de páncreas, colangiocarcinoma, adenocarcinoma de páncreas, adenocarcinoma de ampulla de Vater.

Cir Gen 2011;33:14-20

Introducción

Las neoplasias de la encrucijada biliopancreaticoduodenal o periampulares constituyen un grupo de neoplasias que se localizan en la misma región anatómica, y que se caracterizan por un cuadro clínico similar, aún cuando tengan diferente comportamiento biológico. Este grupo está constituido por tumores de la cabeza del páncreas, tumores del ampulla de Vater, tumores del colédoco distal (colangiocarcinoma) o por tumores de duodeno. Todos ellos se caracterizan por un curso clínico similar que se manifiesta como ictericia de origen obstructivo, acolia, coluria, prurito, y pérdida ponderal, y con menor frecuencia, esteatorrea y/o sangrado de tubo digestivo.¹ Menos frecuentes en esta localización, son los tumores del estroma gastrointestinal, linfomas, o metástasis de otras neoplasias, que suelen manifestarse con sangrado de tubo digestivo, o con sintomatología del tumor primario.

Aún cuando las neoplasias de la encrucijada representan en conjunto menos del 10% de las neoplasias de tubo digestivo, constituyen una de las primeras diez causas de muerte por cáncer en nuestro país.² Esta mortalidad se explica no sólo por el comportamiento biológico agresivo del tumor sino también por su curso silente en etapas iniciales, lo que condiciona, que un porcentaje importante de pacientes se encuentren en estados avanzados y fuera de tratamiento curativo al momento del diagnóstico (índice de letalidad 0.9).³

La piedra angular del tratamiento es la resección quirúrgica, ya que se ha demostrado que sólo una resección con bordes libres (R0) se asocia con un incremento en la sobrevida.⁴ Por esta razón es primordial un diagnóstico temprano, para lo cual es necesario un alto índice de sospecha además de una batería de estudios que, en general, son extensos y costosos. El diagnóstico histopatológico preoperatorio es difícil de obtener en la mayoría de los casos, por lo que se han diseñado diferentes algoritmos para la identificación oportuna de estos pacientes.⁵

lignancy with a sensitivity of 58% and specificity of 100%.

Conclusions: Cholestasis does modify the sensitivity and specificity of the CA 19-9 marker for the diagnosis of pancreatobiliary malignant neoplasms; therefore, in the presence of obstructive-origin jaundice, the 60 U/mL cut point offers a sensitivity of 80% with a specificity of 90% to be able to distinguish between malignant and benign disease. Once cholestasis has been resolved, persistence of high levels is highly suggestive of malignancy.

Key words: CA 19-9, pancreatobiliary neoplasms, duodenal-biliary-pancreatic neoplasms, cholestasis, jaundice, cancer of the pancreas, cholangiocarcinoma, adenocarcinoma of the pancreas, adenocarcinoma of the ampulla of Vater.

Cir Gen 2011;33:14-20

Dentro de las herramientas diagnósticas en el abordaje de los pacientes con sospecha de neoplasias de la encrucijada destaca la utilización de marcadores tumorales y, de éstos, el antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), cuya utilidad ha sido ampliamente estudiada con fines de diagnóstico, seguimiento y pronóstico, a pesar de lo cual no existe aún un consenso respecto a su utilidad real en pacientes con síndrome icterico concomitante.^{6,7}

El antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9) corresponde a un epítipo que forma parte de un carbohidrato, el sialo-lactato-N-fucopentosa II, descubierto en 1979 por Hilary Koprowski⁸ como antígeno asociado a carcinoma colorrectal. La expresión sérica del marcador depende de la expresión génica del antígeno Lewis. En condiciones normales, el CA 19-9 es producido en cantidades muy bajas en pacientes con fenotipo Lewis positivo. Aquellos pacientes con fenotipo Lewis negativo no tienen la información génica necesaria para expresar el marcador, independientemente del escenario clínico. En los Estados Unidos de América, se considera que un 94% de la población de raza blanca y un 78% de la población de raza negra tiene fenotipo Lewis positivo. Se desconoce este porcentaje en nuestro país.⁹⁻¹¹

Normalmente, el CA 19-9 es producido en bajas concentraciones en los epitelios biliar, gástrico, pancreático, colónico, salival, endometrial y bronquial, también se ha detectado en meconio; en estados patológicos, se eleva principalmente en neoplasias pancreatobiliares y periampulares, pero también puede elevarse en otros tumores gastrointestinales, tales como el cáncer colorrectal, gástrico y el hepatocelular, en tumores de ovario, y en trastornos benignos de la vía biliar, como son colangitis y coledocolitiasis, principalmente en aquéllas que cursan con colestasis, incluyendo el síndrome de Mirizzi. También se ha descrito su elevación en hepatopatías, pancreatitis aguda y crónica, pancreatitis autoinmune, e insuficiencia renal.¹²⁻¹⁵ Estudios recientes han demostrado su elevación en pacientes con fibrosis quística y

actualmente se encuentra en estudio su uso como indicador de exacerbaciones en estos pacientes.¹⁶

En la actualidad, el CA 19-9 se considera el marcador más útil en el manejo de enfermedades malignas pancreatobiliares, particularmente, en el caso del cáncer de páncreas, donde se eleva en un 69% a 92% de estos pacientes, lo que ha permitido su uso con fines diagnósticos, pronósticos y de seguimiento.⁶ En pacientes con cáncer de páncreas y fenotipo Lewis positivo se ha descrito una sensibilidad del 88%.¹⁰

En sujetos sin cáncer se considera que, al producirse el antígeno en el epitelio ductal biliar de forma normal, una obstrucción de la vía biliar y la consecuente colestasis pueden inducir proliferación celular local y, por lo tanto, aumento en la secreción, acumulación y liberación al torrente sanguíneo de CA 19-9 con elevación de los niveles séricos. En este caso es de esperarse que, al resolverse la obstrucción biliar y la colestasis, los niveles del marcador se normalicen. Por otra parte, se considera que, en procesos oncológicos, la síntesis de CA 19-9 por las células tumorales malignas en proliferación mantendrán niveles séricos elevados del marcador, aún cuando no exista colestasis concomitante o cuando ésta ya se haya resuelto.¹⁵ El objetivo de nuestro estudio fue describir el comportamiento biológico del CA 19-9 en la colestasis para determinar su utilidad diagnóstica (sensibilidad y especificidad) en pacientes con ictericia de origen obstructivo.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, longitudinal y comparativo en pacientes con ictericia de origen obstructivo del 01 de marzo al 31 de octubre de 2010, atendidos en el servicio de Cirugía General del Hospital General de México, O.D.

Se realizó determinación seriada de CA 19-9 en pacientes con ictericia de origen obstructivo. Una determinación inicial al ingreso hospitalario, como parte de los estudios paraclínicos iniciales, y una segunda determinación a los 7 días de resuelta la colestasis, independientemente del procedimiento utilizado, ya sea colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) con esfinterotomía, con o sin colocación de endoprótesis, drenaje percutáneo transhepático o drenaje quirúrgico. Por último, se realizó seguimiento de los pacientes hasta su diagnóstico final, dividiéndolos de la siguiente forma: Grupo 1 pacientes con diagnóstico de malignidad (cáncer) y Grupo 2 pacientes con diagnóstico de benignidad (no cáncer). Se correlacionaron los niveles de CA 19-9 de ingreso y posterior a derivación, con el diagnóstico definitivo.

Ambas determinaciones de CA 19-9 se realizaron en el Laboratorio Central del Hospital General de México, mediante ensayo Access GI Monitor[®], un inmunoensayo de quimioluminiscencia de partículas paramagnéticas para la determinación cuantitativa de los niveles de CA 19-9 en suero y plasma humanos, obtenidos por venopunción periférica, y procesados con el *kit* comercial de la casa Beckman Coulter[®].

El diagnóstico de cáncer pancreatobiliar (malignidad) se estableció mediante biopsia y/o de acuerdo al

comportamiento clínico y hallazgos imagenológicos. El diagnóstico de benignidad se realizó con base en los hallazgos clínicos, imagenológicos, endoscópicos y/o quirúrgicos.

El análisis estadístico se realizó por medio de rangos y promedios con prueba *t* para muestras independientes; además se realizó análisis estadístico de prueba diagnóstica (sensibilidad, especificidad y valor global) para cada grupo. Se realizó análisis por medio de curvas ROC (receiver operating characteristic) para identificar sensibilidad y especificidad en diferentes puntos de corte. Se compararon ambas muestras mediante prueba de Kolmogorov-Smirnov para muestras independientes.

Resultados

Se incluyeron un total de 54 pacientes con diagnóstico de ingreso de ictericia obstructiva, 30 mujeres (56%) y 24 hombres (44%), con una edad promedio de 55.2 años, con un rango entre 22 y 88 años.

Para las mujeres, la edad promedio fue de 55.6 años con un rango de 22 a 88 años y para los hombres, una edad promedio de 54.6 años con un rango de 33 a 82 años.

Se realizó una prueba *t* para muestras independientes con Levene de 0.048, no asumiendo varianzas iguales con lo que se obtuvo una *P* de 0.820, por lo que se concluye, que no existe una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre géneros.

A todos los pacientes se les realizó al ingreso determinación de bilirrubinas totales, bilirrubina directa y bilirrubina indirecta, así como de fosfatasa alcalina para identificar aquellos pacientes con ictericia (con valores de bilirrubinas mayores de 3 mg/dL), de patrón obstructivo (predominio de bilirrubina directa sobre la indirecta y elevación de fosfatasa alcalina) y una determinación de CA 19-9. Los pacientes fueron seguidos hasta la resolución de la colestasis y hasta el diagnóstico final.

De los 54 pacientes se consideraron de acuerdo al diagnóstico final dos grupos: el grupo 1, pacientes con diagnóstico final de enfermedad maligna definida como cáncer pancreatobiliar corroborado por estudio histopatológico, hallazgos imagenológicos y/o comportamiento clínico, y el grupo 2, aquellos pacientes con diagnóstico final de enfermedad benigna, es decir, con obstrucción de la vía biliar sin neoplasia pancreatobiliar demostrable al término del estudio.

En el grupo 1 (Enfermedad maligna) se incluyeron un total de 31 pacientes, cuyos diagnósticos se encuentran en el **cuadro I**. De estos 31 pacientes, 13 fueron hombres (42%) y 18 mujeres (58%) con una edad promedio de 66.6 años, con un rango de 35 a 88 años. De éstos, 26 pacientes (83%) presentaron a su ingreso valores séricos de CA 19-9 mayores de 37 U/mL (**Cuadro II**).

En el grupo 2 (enfermedad benigna) se incluyeron un total de 23 pacientes, 21 (91%) con diagnóstico final de coledocolitiasis y 2 (9%) con síndrome de Mirizzi, un tipo 1 y un tipo 2 de la clasificación de Csendez (**Cuadro I**). De los 23 pacientes 11 fueron hombres (48%) y 12 mujeres (52%) con una edad promedio de 46.5 años, y un rango entre 22 y 73 años. Dentro de este mismo grupo,

Cuadro I. Diagnósticos finales por grupo.

Diagnóstico final Grupo 1	Pacientes	%
Adenocarcinoma de páncreas	15 casos	48%
Colangiocarcinoma	10 casos	32%
Adenocarcinoma del ámpula de Vater	4 casos	13%
Adenocarcinoma de vesícula biliar	2 casos	7%
Total	31 casos	100%

Diagnóstico final Grupo 2	Pacientes	%
Coledocolitiasis	21 casos	91%
Síndrome de Mirizzi	2 casos	9%
Total	23 casos	100%

Cuadro II. Pacientes con valor de CA 19-9 mayor de 37 U/mL.

Diagnóstico final Grupo 1	(Número de pacientes)	%
Adenocarcinoma de páncreas	13 (15)	86%
Colangiocarcinoma	9 (10)	90%
Adenocarcinoma de ámpula de Vater	3 (4)	75%
Adenocarcinoma de vesícula biliar	1 (2)	50%
Total	26 (31)	83.8%

Diagnóstico final Grupo 2	Pacientes con CA 19-9 mayor de 37 U/mL (Total de pacientes)	%
Coledocolitiasis	4 (21)	19%
Síndrome de Mirizzi	1 (2)	50%
Total	5 (23)	21.7%

sólo 5 casos (21%) presentaron valores de CA 19-9 mayores de 37 U/mL a su ingreso (**Cuadro II**).

Se comparó la edad de ambos grupos mediante prueba *t* para muestras independientes (Levene 0.672); asumiendo varianzas iguales, se obtuvo una $P=0.0001$, por lo que se concluye que hay una diferencia estadísticamente significativa en la edad entre grupos, observándose que los pacientes del Grupo 1, con enfermedad maligna, son de edad más avanzada.

Con estos datos se calculó la sensibilidad y especificidad del marcador, con un punto de corte de 37 U/mL, como está estandarizado en la literatura internacional, obteniendo una sensibilidad de 83%, una especificidad de 78%, con un valor global de la prueba de 81%.

Como parte del protocolo diagnóstico y terapéutico, se realizó derivación biliar de la siguiente manera: En

Cuadro III. Niveles de CA 19-9 de acuerdo al diagnóstico final.

Niveles de ingreso de CA19-9	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
Promedio	740.8	41.2	0.0001
Rango	0 a 2085	0 a 378.5	0.0001

Niveles de Control de CA19-9	Grupo 1	Grupo 2	Valor de P
Promedio	343.1	18.18	0.0001
Rango	0.8 a 2085	0.8 a 56.8	0.0001

el Grupo 1, 20 pacientes se derivaron mediante catéter percutáneo transhepático, 9 mediante CPRE con esfinterotomía (con o sin colocación de endoprótesis), 1 por cirugía (pancreatoduodenectomía con preservación pilórica) y 1 remitió espontáneamente en un caso de adenocarcinoma de ámpula de Vater.

En el grupo 2, se realizaron 16 CPRE, 5 pacientes se derivaron con cirugía, 4 consistieron en colecistectomía abierta con revisión de vías biliares y 1 colecistectomía simple, en este grupo ningún paciente se derivó mediante derivación percutánea transhepática.

A los 7 días del procedimiento derivativo, independientemente del tipo, se tomó una nueva determinación de bilirrubinas; en caso de presentarse una disminución de 50% o más respecto de la basal se consideró que el procedimiento de drenaje había resuelto la colestasis y se tomó una nueva determinación de CA 19-9, encontrando, para el grupo 1, una disminución en los valores séricos del marcador en 28 casos (90%), en 2 casos (7%) la determinación se reportó igual, por arriba del límite máximo detectable y, en un caso (3%), con diagnóstico final de colangiocarcinoma, se elevó de 175 a 777.

Para el grupo 2 se observó una disminución en 18 casos (78%), en 4 casos (18%) se observó elevación del marcador, sin rebasar el punto de corte de 37 U/mL y en un caso (4%) no se reportó ningún cambio en los niveles.

Con esta nueva determinación, se calculó de nuevo la sensibilidad y especificidad del marcador, con un punto de corte de 37 U/mL, obteniendo una sensibilidad de 70%, especificidad de 91%, con un valor global de la prueba de 79%.

Al realizar la comparación de las medias de los valores de CA 19-9 inicial entre grupos, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para dos muestras independientes, obteniendo una $P=0.0001$, es decir, existe una diferencia significativa entre ambos grupos en los niveles séricos del marcador encontrando niveles mayores en el Grupo 1, con un promedio de 740.8 U/mL, con un rango de 0 a 2085, contra un promedio de 41.2 U/mL con un rango entre 0 y 378.5 U/mL en el grupo 2 (**Cuadro III**).

Esta diferencia persistió aún después de resolver la colestasis; se repitió la prueba de Kolmogorov-Smirnov con las determinaciones de control, obteniendo una $P=$

0.0001, nuevamente con niveles mayores del marcador en el Grupo 1, aunque con un valor promedio menor respecto a los niveles de ingreso (**Cuadro III**).

En ambos casos se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles del marcador al ingreso y al resolver la colestasis, lo que se traduce como niveles significativamente más altos en pacientes con cáncer (**Cuadro IV**). Se analizaron los datos mediante el cálculo de curvas ROC buscando incrementar la sensibilidad y especificidad de la prueba.

En este análisis, mediante curva ROC, se obtuvo un área bajo la curva de 0.835 (IC del 95% 0.713-0.956) y se obtuvo con un punto de corte de 60 U/mL para distinguir entre enfermedad maligna y benigna, una sensibilidad de 80% y una especificidad de 90% (**Figura 1**).

Al realizar el mismo análisis con los valores de control, se obtuvo una nueva curva ROC (**Figura 2**). Una vez resuelta la colestasis, con punto de corte de 39 U/mL, se obtiene una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%.

Discusión

En la práctica clínica, el CA 19-9 es el marcador más utilizado para el estudio de las neoplasias de páncreas y de la encrucijada biliopancreaticodigestiva, se describe un valor sérico normal de 37 U/mL.¹⁷ Se ha demostrado su utilidad como marcador pronóstico y de seguimiento en pacientes con malignidad pancreatobiliar, sin embargo, la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico de malignidad es aún muy debatido, ya que se ha demostrado que puede existir una elevación significativa en pacientes con colestasis de origen no neoplásico.¹⁸⁻²⁰

En 1986, Haglund y cols.²¹ evaluaron la utilidad del CA 19-9 para el diagnóstico de cáncer de páncreas, en un grupo de 91 pacientes y lo compararon con la determina-

ción de antígeno carcinoembrionario (ACE) encontrando una mayor sensibilidad del CA 19-9 (78% vs 54% del ACE) para el diagnóstico de cáncer de páncreas, sin encontrar ninguna correlación con los niveles de bilirrubinas o de fosfatasa alcalina, sin embargo, encontraron valores falsos positivos en pacientes con obstrucción benigna e ictericia. Para excluir la posibilidad de que la ictericia por sí misma causara elevación de CA 19-9, se incluyó un grupo control de pacientes con ictericia hepatocelular, encontrando que sólo un 17% presentaba elevación discreta del marcador.

Un meta-análisis realizado en 2007 por Goonetilleke y Siriwardena,²² el cual incluyó 22 estudios, con un total de 2,283 pacientes con diagnóstico histológico confirmado de cáncer de páncreas, reporta una sensibilidad promedio de 79% (68% a 91%) con una especificidad de 82% (68% a 91%), con un valor predictivo positivo de 72% (41% a 95%) y un valor predictivo negativo de 81% (65% a 98%). En este mismo meta-análisis se identificaron cuatro estudios, en los cuales se analizó la presencia/ausencia de ictericia, encontrando que la pre-

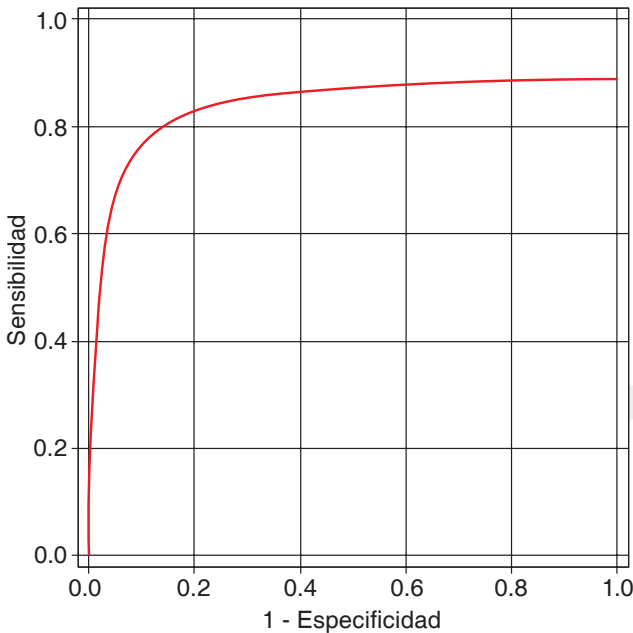


Fig. 1. Curva ROC con CA 19-9 de ingreso.

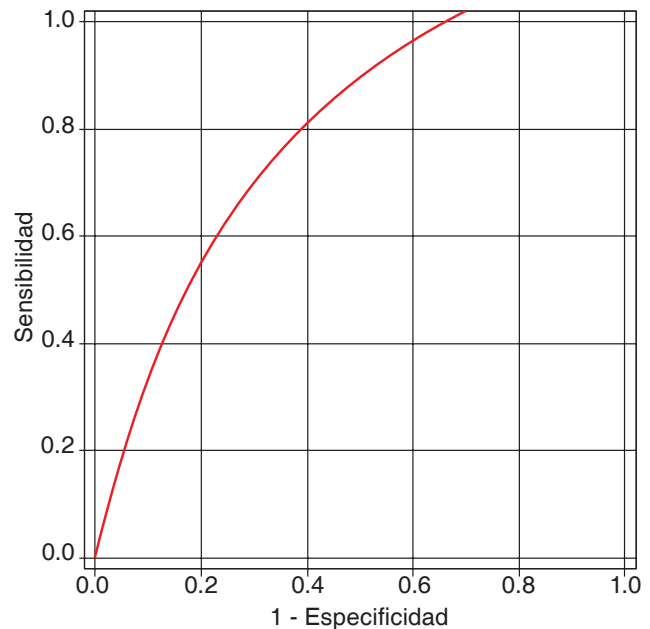


Fig. 2. Curva ROC CA 19-9 de control (al resolver la colestasis).

Cuadro IV. Comportamiento del marcador en ambos grupos.

Comportamiento del marcador después del drenaje	Grupo 1	Grupo 2
Disminución	28 (90%)	18 (78%)
Elevación	1 (3%)	4 (18%)
Sin cambios	2 (7%)	1 (4%)
Total	31 (100%)	23 (100%)

sencia de ictericia aumenta la sensibilidad y disminuye la especificidad sugiriendo un punto de corte de 300 U/mL para obtener una especificidad de 87% en presencia de colestasis.

Un estudio realizado por Mery y cols.,²³ en 2001, buscó determinar la sensibilidad y especificidad del marcador en pacientes con y sin colestasis, encontrando que aquellos pacientes con colestasis, (hiperbilirrubinemia mayor de 3 mg/dL), incluso de origen benigno, pueden presentarse con niveles elevados del marcador, sugiriendo un punto de corte de 200 U/mL para tener una especificidad de 89 a 100% con una sensibilidad de 56 a 67% para cáncer pancreatobiliar. En este mismo estudio se describe un punto de corte de 224 U/mL para identificar tumores pancreáticos resecables.

En 2006, Tessler y cols.²⁴ investigó la elevación de CA 19-9 como un dato pivote para el diagnóstico temprano del cáncer de páncreas, encontrando una sensibilidad del marcador de 90.5%, con una especificidad de 40% cuando existen valores mayores de 37 U/mL. También se reportó que la combinación del marcador, aunada a una pérdida ponderal mayor de 20 libras (9.07 kilogramos) y bilirrubinas mayores de 3 mg/dL tienen en conjunto, cuando existen los tres elementos, una sensibilidad del 45.4% con una especificidad de 100%.

Morris-Stiff y cols.²⁵ estudiaron un grupo de 248 pacientes con sospecha de neoplasia pancreatobiliar, encontrando una sensibilidad de 84.9%, especificidad de 69.7%, valor predictivo positivo 67.7% y valor predictivo negativo de 86.1%, utilizando un punto de corte de 37 u/mL. Optimizando el punto de corte a 70 U/mL, se reportó una sensibilidad de 82.1%, especificidad de 85.9%, VPP 81.3% y VPN de 86.5%. Vale la pena señalar que, en este estudio, los niveles de CA 19-9 correlacionaron con los niveles de bilirrubinas en pacientes con enfermedad benigna pero no en pacientes con enfermedad maligna. No se encontró relación entre los niveles de CA 19-9 y fosfatasa alcalina.

Un estudio posterior, realizado por Marrelli,²⁶ sugiere que para pacientes ictericos, se debe utilizar un punto de corte mayor (90 U/mL) para tener una sensibilidad de 61% y una especificidad de 95%, en el diagnóstico de cáncer pancreatobiliar, encontrando valores significativamente más elevados en pacientes con cáncer que en aquellos con enfermedad benigna (promedio 399 U/mL vs 64.6 U/mL); al considerar un punto de corte de 37 U/mL, se encontraron 86% positivos en el grupo con cáncer y 61% en el grupo de enfermedades benignas. Mediante análisis con curvas ROC, se estimó para valores de 37 U/mL una sensibilidad de 86% con una especificidad de 39%; con valores de 90 U/mL se obtuvo una sensibilidad de 75% con una especificidad de 61%. En este mismo estudio, se realizó CPRE en 60 pacientes y se realizó una nueva determinación al resolver la colestasis, encontrando que, en el grupo con cáncer, en el 50% de los casos disminuyeron los niveles del marcador, en 42% permaneció elevado y en 8% permaneció sin cambios. En el grupo con enfermedad benigna, el marcador disminuyó en todos los casos, excepto en uno, en que permaneció sin cambios y en rangos normales. Con

estos nuevos valores, y un punto de corte de 90 U/mL se obtuvo una sensibilidad de 61% con una especificidad de 95% para el diagnóstico de cáncer, lo que sugiere una fuerte asociación entre los niveles séricos elevados de bilirrubina (asociados a colestasis) y los niveles séricos del marcador.

En nuestro estudio se observaron tendencias similares a las reportadas en la literatura; la distribución por géneros fue similar a la de estudios previos, con un discreto predominio del género femenino, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa respecto a la distribución del cáncer por género. Las edades promedio también son similares a las encontradas a la literatura, en nuestro estudio se reporta una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, encontrando que para el grupo sin cáncer la edad promedio es de 46.5 años y del grupo con cáncer de 66.6 años, lo que refleja el hecho de que a edades más avanzadas la probabilidad de que la etiología de la ictericia sea secundaria a cáncer es mayor. Al analizar los valores séricos del marcador, se encontró que con un punto de corte de 37 U/mL, la sensibilidad y especificidad son de 83% y 78%, respectivamente. Al analizar los resultados mediante curvas ROC se observó que con un punto de corte de 60 U/mL, la sensibilidad se mantiene en 80%, pero la especificidad se eleva a 90%. Una vez resuelta la colestasis, un valor de 39 U/mL nos ofrece una sensibilidad de 71% con una especificidad de 96%, ya que la tendencia observada es hacia la disminución del marcador en ambos grupos, sin embargo, en el grupo con cáncer los valores permanecen significativamente más altos que en el grupo con patología benigna. Esto sugiere que, aún cuando la colestasis puede asociarse con falsos positivos, una vez resuelta ésta, la especificidad de la prueba aumenta prácticamente a 100% si mantenemos nuestro punto de corte en 60 U/mL, lo que implica que en casos de benignidad la resolución de la colestasis normalizará el marcador.

Como sabemos, el cáncer de la encrucijada bilio-pancreaticoduodenal es una patología de pronóstico sombrío en la que la única posibilidad real de curación la constituye una resección con bordes libres, por lo que es particularmente importante un diagnóstico oportuno. Este estudio nos muestra cómo los niveles séricos del CA 19-9 pueden elevarse en presencia de ictericia de origen obstructivo no neoplásico; si se toma como punto de corte 37 U/mL, ofrece una sensibilidad de 83% y una especificidad de 78% para el diagnóstico de cáncer, si se toma como punto de corte 60 U/mL, la especificidad aumenta hasta 91%, con una sensibilidad de 80%. Valores más elevados de CA 19-9 permiten incrementar la especificidad para cáncer, pero disminuye la sensibilidad. Por tratarse de pacientes con alto índice de letalidad, lo que se busca es aumentar la sensibilidad para identificar pacientes que requieren un protocolo de estudio más extenso para descartar lesiones tempranas. Cabe mencionar que un valor normal no excluye por sí mismo el diagnóstico de cáncer, pero sí lo hace menos probable, por lo que es importante no perder de vista el escenario clínico, sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Por tanto, podemos concluir que la colestasis sí modifica la sensibilidad y especificidad del CA 19-9 para el diagnóstico de neoplasias malignas pancreatobiliares, por lo que en presencia de ictericia de origen obstructivo el punto de corte de 60 U/mL ofrece una sensibilidad de 80% con una especificidad de 90% para distinguir entre enfermedad benigna y maligna. Una vez resuelta la colestasis, el punto de corte de 39 U/mL ofrece una sensibilidad de 71% y una especificidad de 96%.

La normalización del marcador después del drenaje biliar es altamente sugerente de patología benigna. La persistencia de niveles elevados (mayores de 60 U/mL) después del drenaje, tiene una sensibilidad de 58% y una especificidad de 100% para el diagnóstico de malignidad. Esto es particularmente útil en la evaluación de pacientes en los que no existe imagen tomográfica o endoscópica de tumor.

Referencias

- Brown KM. Multidisciplinary approach to tumors of the pancreas and biliary tree. *Surg Clin North Am* 2009; 89: 115-131.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, Capítulo 4. Salud, en mujeres y hombres en México 2009, 13ª Edición, Editado por Instituto Nacional de Estadística y Geografía, México D.F., 2009, 82-84.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamanti MS. National failure to operate on early stage pancreatic cancer. *Ann Surg* 2007; 246: 173-180.
- Orr RK. Outcomes in pancreatic cancer surgery. *Surg Clin North Am* 2010; 90: 219-234.
- Hartwig W, Schneider L, Diener MK, Bergmann F, Büchler MW, Werner J. Preoperative tissue diagnosis for tumours of the pancreas. *Br J Surg* 2009; 96: 5-20.
- Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5313-5327.
- Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology. *Isr Med Assoc J* 2009; 11: 103-4.
- Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet* 1979; 5: 957-971.
- Tempero MA, Uchida E, Takasaki H, Burnett DA, Steplewski Z, Pour PM. Relationship of carbohydrate antigen 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Research* 1987; 47: 5501-5503.
- von Rosen A, Linder S, Harmenberg U, Pegert S. Serum levels of CA 19-9 and CA 50 in relation to Lewis blood cell status in patients with malignant and benign pancreatic disease. *Pancreas* 1993; 8: 160-165.
- McPherson RA, Pincus MR. *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed, Chapter 34, Immunotherapy, W. B. Saunders Company, 2006.
- Marcouizos G, Ignatiadou E, Papanikolaou G, Ziogas D, Fatouros M. Highly elevated serum levels of CA 19-9 in cholelithiasis: a case report. *Cases Journal* 2009; 2: 6662.
- Yoshida EM, Scudamore CH, Erb SR, Owen DA, Silver HK. Markedly elevated serum CA 19-9 levels in a case of chronic pancreatitis. *Can J Surg* 1995; 38: 83-86.
- Ulla-Rocha JL, Alvarez-Sanchez MV, Paz-Esquete J, Fernandez-Salgado E, Alvarez-Alvarez C, Vazquez-Sanluis MJ, et al. Evaluation of the bilio-pancreatic region using endoscopic ultrasonography in patients referred with and without abdominal pain and CA 19-9 serum level elevation. *JOP* 2007; 8: 191-197.
- Ong SL, Sachdeva A, Garcea G, Gravante G, Metcalfe MS, Lloyd DM, et al. Elevation of carbohydrate antigen 19.9 in benign hepatobiliary conditions and its correlation with serum bilirubin concentration. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 3213-3217.
- Wu JT, Olson J, Walker K. Tumor markers CA 19-9 and CA 195 are also useful as markers for cystic fibrosis. *J Clin Lab Anal* 1992; 6: 151-161.
- Del Villano BC, Brennan S, Brock P, Bucher C, Liu V, McClure M, et al. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 29: 549-552.
- Roche SP, Kobos R. Jaundice in the adult patient. *Am Fam Physician* 2004; 69: 299-304.
- Tanaka N, Okada S, Ueno H, Okusaka T, Ikeda M. The usefulness of serial changes in serum CA19-9 levels in the diagnosis of pancreatic cancer. *Pancreas* 2000; 20: 378-381.
- Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, et al. A new strategy for the application of CA 19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1941-1946.
- Haglung C, Roberts PJ, Kuusela P, Scheinin TM, Mäkelä O, Jalanko H. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 197-202.
- Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systemic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 266-270.
- Mery CM, Duarte-Rojo A, Paz-Pineda F, Gomez E, Robles-Diaz G. ¿Modifica la colestasis la utilidad clínica del CA 19-9 en cáncer pancreatobiliar? *Rev Invest Clin* 2001; 53: 511-517.
- Tessler DA, Catanzaro A, Velanovich V, Havstad S, Goel S. Predictors of cancer in patients with pancreatic malignancy without a tissue diagnosis. *Am J Surg* 2006; 191: 191-197.
- Morris-Stiff G, Teli M, Jardine N, Puntis MC. CA19-9 antigen levels can distinguish between benign and malignant pancreaticobiliary disease. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8: 620-626.
- Marrelli D, Caruso S, Pedrazzani C, Neri A, Fernandes E, Marini M, Pinto E, Roviello F. CA 19-9 serum levels in obstructive jaundice: clinical value in benign and malignant conditions. *Am J Surg* 2009; 198: 333-339.