

**UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

UNIDAD DE POSTGRADO

# **Sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 en cancer de páncreas y canceres asociados**

TESIS Para optar el título de ESPECIALISTA EN PATOLOGÍA CLÍNICA

AUTOR

**Genaro Richard Meléndez Orozco**

**LIMA – PERU 2005**

## “AGRADECIMIENTO”

Al alma mater, **Universidad Nacional Mayor de San Marcos** ; es matriz de ideales, coraje y voluntad, formador de profesionales y tradiciones para gestar la nueva nacionalidad.

Al **Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins** -EsSalud, Lima

A mi maestro **Dr. Ausberto chungu chungu**

Por su asesoramiento apoyo y confianza, gestor en gran parte de mi formación en la especialidad de Patólogo clínico.

A mis maestros, por compartir e intercambiar conocimientos por sus apoyos y calidad profesional:

Dra. Elizabeth Carrillo Ramos  
Dra. Norma Berríos Toro  
Dra. Graciela Ávila A.  
Dra. Victoria Chávez  
Dra. Elva Linares  
Dra. Camarena  
Dra. Delia Huayanay zoto  
Dra. Vargas  
Dr. Saúl Mendoza  
Dr. Cabrera  
Dr. Roger Ramos

Al Patólogo clínico Dr. Wilfredo Flores por su asesoramiento en la elaboración de esta tesis.

A los Tecnólogos Médicos por compartir sus experiencias y conocimientos operativos.

# ÍNDICE

	Pág.
RESUMEN	4
CAPITULO I : MARCO TEORICO	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
OBJETIVOS	16
CAPITULO II MATERIALES Y METODOS	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	18
OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	20
METODO	21
CAPITULO III RESULTADO DE LAS TABLAS	24
CAPITULO IV DISCUSIÓN	41
CAPITULO V CONCLUSIONES	46
RECOMENDACIONES	48
BIBLIOGRAFÍA	49

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fué determinar la sensibilidad y la especificidad del marcador tumoral 19-9 en el diagnóstico de cáncer de páncreas y otros cánceres asociados. El estudio se realizó en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), hospital docente de nivel IV, de 1492 camas. El diseño del estudio es descriptivo retrospectivo y de validez de una prueba diagnóstica. Se estudiaron todas las pruebas laboratoriales de marcador 19-9 realizadas entre marzo del 2003 a agosto del 2004 en el departamento de inmunología del HNERM, en total fueron 3859 pruebas. Se tomaron mediante un muestreo aleatorio 240 pruebas del marcador (120 con marcador elevado [ $> 39$  U/mL] y 120 con marcador normal) que correspondieron a un paciente por cada prueba, se revisaron las historias clínicas de dichos pacientes (en caso de tener varias pruebas del marcador sólo la primera fue considerada). A todos los pacientes estudiados que tuvieron patología tumoral ésta fue confirmada por estudio anatomopatológico.

Las patologías tumorales presentes en los 120 casos con marcador tumoral 19-9  $> 39$  U/mL fueron: 46 (38.3%) casos correspondieron a cánceres directamente relacionados, de estos, 14 (11.5%) casos fueron **Ca de páncreas** y 15 (12.5%) casos fueron **cáncer de colon-recto**, ambos representaron los dos cánceres más frecuentes. También se encontró elevación del marcador en 28 (23.3%) casos con otros cánceres asociados, dentro de éstos los que más predominaron fueron Ca. de mama con 10 (8.3%) casos y Ca. de próstata con 8 (6.6%) casos. En el 34.1% (41 casos) de los resultados elevados del marcador se asoció a otras patologías no tumorales (colédocolitiasis, diabetes, hepatitis).

Los niveles sanguíneos del marcador tumoral en los cánceres directamente relacionados se encontraron en la mayor parte de los casos entre valores de 39 a 500 U/mL. En 5 de los 14 casos de Ca de páncreas tuvieron niveles de marcador  $> 100$  U/mL. A niveles

del marcador mayor de 1000 U/mL se observó alta probabilidad de tener Ca pancreático y cánceres directamente relacionados.

Las patologías tumorales presentes en los **120 casos con marcador tumoral 19-9 < 39 U/mL** fueron: 22 (18.3%) casos se asociaron a cánceres directamente relacionados. Causó sorpresa que frente a valores normales del marcador se encuentre una alta prevalencia de cánceres directamente relacionados. En este grupo solo hubo un caso de Ca de páncreas. Además también un número importante de casos, 24 (20%), tuvieron otros cánceres asociados.

Contrariamente a lo que reportan otros estudios acerca de la relación Ca-19-9 / CEA > 5 específica para Ca de páncreas; nosotros encontramos que sólo un 13% correspondió a Ca de páncreas.

La sensibilidad y la especificidad del marcador 19-9 en Ca de páncreas fue de 93% y 52%, respectivamente. La sensibilidad del marcador 19-9 en el diagnóstico de cánceres relacionados es baja. En Ca de páncreas fue de 93%, en Ca gástrico 38%, Ca de colon 71%, Ca de vías biliares 77%, y Ca de hígado 50%. En todos los tipos de cánceres la especificidad fue muy baja, en todos ellos alrededor del 50%. La sensibilidad y especificidad en los cánceres asociados fue muy pobre.

Se concluye que la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 para el diagnóstico de cáncer de páncreas y otros cánceres directamente relacionados son bajas. Una elevación de los niveles de este marcador no indican necesariamente presencia de estas patologías y el clínico las debería interpretar con cautela.

# CAPITULO I

## FUNDAMENTO TEÓRICO

Los marcadores tumorales son proteínas que se asocian a enfermedades malignas y por lo tanto útiles para diagnóstico, pronóstico, y seguimiento de estas enfermedades. También pueden servir para detectar la presencia de metástasis oculta de cáncer de páncreas y cánceres directamente relacionados a elevación del marcador 19-9 cuando encontramos este marcador tumoral > de 1,000 U/ ml, como también monitorizar la respuesta al tratamiento, y descubrir recurrencias.<sup>1,2</sup>

Se considera que si el marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, las concentraciones séricas se incrementarán como consecuencia del crecimiento tumoral. Si se realizan 2 ó 3 determinaciones seriadas se puede establecer si es de origen tumoral (incremento continuo) o no tumoral (estabilización de este marcador), estos criterios fueron descritos por Rafael Molina Xavier en su obra Marcador Tumoral Estado Actual.<sup>1,2</sup>

### MARCADORES TUMORALES:

Según SECELMED<sup>3</sup> líder Latinoamericano en información medica sobre marcadores tumorales, define como marcador tumoral a un amplio espectro de moléculas, de características muy variables, producidas o inducidas por la célula neoplásica que reflejen su crecimiento y/o actividad y que permitan conocer la presencia, evolución o

respuesta terapéutica de un tumor maligno. La mayoría de los marcadores tumorales no son específicos de un tumor. Con frecuencia, los falsos positivos de los marcadores tumorales están asociados a enfermedades de los tejidos donde son sintetizados, catabolizados y/o eliminados<sup>3</sup>.

La sensibilidad de los marcadores tumorales varía en relación con el estadio tumoral, suele ser baja en los estadios iniciales, y elevada en los estadios más avanzados. Estos datos sugieren que la mayoría de los marcadores tumorales no son excesivamente útiles en el diagnóstico, pero sí en el pronóstico, diagnóstico precoz de recidiva y control evolutivo de un tumor. Para discriminar si una elevación sérica de un marcador tumoral se debe a una enfermedad benigna o maligna, se utilizan dos criterios: concentración del marcador tumoral y control evolutivo. Los incrementos séricos de la mayoría de los marcadores tumorales en ausencia de neoplasia suelen ser moderados, muy inferiores a los hallados en pacientes con metástasis. El segundo criterio considera que si el marcador tumoral es producido por las células neoplásicas, las concentraciones séricas se incrementarán como consecuencia del crecimiento tumoral.

Sobre la especificidad se puede decir que un marcador sería 100% específico si en 100 personas sanas sin cáncer, en las cien el marcador diera resultado negativos o en el rango normal, lastimosamente existe el problema que muchos marcadores se producen en concentraciones elevadas en personas sanas o con enfermedades no relacionadas con malignidades.<sup>12</sup>

Relacionado con la sensibilidad y la especificidad se dice que otra desventaja de los marcadores tumorales son los elevados porcentajes de falsos positivos y falsos negativos. Siendo un falso positivo aquel caso donde una persona no tiene el cáncer pero presenta niveles elevados del marcador, guiando a un falso diagnóstico. Un falso

negativo es aquel caso donde el paciente presenta niveles normales del marcador pero el paciente sí padece del cáncer, lo que puede llevar a un falso sentimiento de confianza y cuando se detecte el cáncer puede ser muy tarde.<sup>10</sup>

Antes de entrar en las aplicaciones clínicas se debe hacer mención que los marcadores tumorales sanguíneos, sea cual sea su origen tienen una vida media, dada por su composición y su vía de eliminación y excreción. Por lo tanto muchas veces los marcadores tumorales pueden estar "falsamente" elevados en enfermedad hepática o renal debido a que se acumula en sangre por excreción inadecuada.<sup>14</sup>

Las aplicaciones más importantes de los marcadores tumorales son:

### **1. Como diagnóstico:**

Un procedimiento es diagnóstico cuando determina definitivamente si una persona tiene el cáncer o no. El hecho que la mayoría de los marcadores carezca de la suficiente especificidad y sensibilidad los hace no aptos para el diagnóstico. Ya que puede dar positivo en personas sanas o puede dar negativo en personas con el cáncer. Para aumentar la especificidad y la sensibilidad se puede utilizar combinación de marcadores sanguíneos ó combinarlo con otras técnicas como el ultrasonido. A pesar de no ser adecuado para el tamizaje general de la población, su utilidad en poblaciones de riesgo ha mostrado ser muy eficaz. Como lo es el uso de antígeno específico de próstata en hombres mayores de 40 años.

Durante el monitoreo del tratamiento y detección de recurrencias los niveles de un marcador tumoral en este caso van a ser muy útiles ya que nos va a informar si un paciente presenta remisión o una activación. Durante la utilización de la terapia el nivel del marcador nos va a indicar la efectividad del tratamiento y si existe la necesidad de un rediseño del tratamiento.



Es importante en el caso del seguimiento del tratamiento y de las recurrencias post operatorias, el grado de aumento de los niveles del marcador con respecto al tiempo. Niveles elevados de un marcador después de la cirugía va a indicar remoción incompleta, metástasis o recurrencia. Dichos niveles empiezan a elevarse mucho antes que aparezcan los primeros síntomas, por eso la importancia de detectores precoces de la reaparición del cáncer, dando así oportunidad al médico de tomar medidas antes de que el cáncer se desarrolle otra vez. Algunos tumores han demostrado un aumento de los niveles al comenzar la quimioterapia sin significar que el tratamiento este siendo inadecuado.<sup>1,2</sup>

## **2. Como pronóstico:**

Debido a que los niveles de los marcadores aumentan con la progresión del tumor siendo los más altos cuando hay metástasis, altos niveles son de mal pronóstico. Bajas concentraciones no reflejan la agresividad del tumor, solo indica que el tumor está comenzando o que está en estos momentos confinado. No existe una concentración corte que diferencie entre tumores benignos y malignos.<sup>1,2</sup>

## **ANTIGENO CARBOHIDRATO 19-9**

El antígeno hidrato de carbono CA 19.9 es el marcador estudiado con más frecuencia en el cáncer de páncreas, puesto que es el que ha mostrado mayor sensibilidad (70%) y especificidad (87%). La mayoría de los autores coinciden que esto se presenta en cánceres de páncreas avanzado. Se describió en 1979 como antígeno asociado a tumores, inicialmente se utilizó en el cáncer colorrectal, pero pronto se identificó su mayor utilidad para el cáncer de páncreas<sup>1</sup>.

El CA 19.9 es una glucoproteína que contiene un 85% de hidratos de carbono y unos

residuos periféricos de ácido siálico y fructosa, esenciales para la actividad antigénica. Este determinante antigénico carbohidratado está relacionado estructuralmente con el antígeno del grupo sanguíneo Lewis, Por ello, los pacientes que expresan el fenotipo Le (a- b) (entre el 4 y el 15% de la población) no producen un incremento del CA 19.9 en presencia de tumor, ya que no poseen la enzima flucosiltransferasa necesaria para su síntesis.

El método de detección es quimioluminométrico, electroquimioluminométrico, y otros y el valor de referencia para la normalidad es inferior a 40 U/ mL, para la mayoría de laboratorios. El valor de corte para el diagnóstico de cáncer de páncreas se ha establecido en 70-75 U/ mL. Si bien en otros estudios, en los que se estableció un valor de corte de 37, la sensibilidad fue mayor (86%) y la especificidad (87%).

Valores superiores a 90 U/mL ó a 200 U/mL proporcionan una especificidad para el diagnóstico del cáncer pancreático, en presencia de una clínica sospechosa, y si se trata de un paciente sin ictericia y con una tomografía axial computarizada (TAC) compatible, un aumento superior a los 200 U/mL tiene un fuerte valor predictivo. En cualquier caso, el uso combinado de TAC y CA 19.9 en un paciente sin ictericia tiene un valor predictivo positivo del 99 al 100% en el diagnóstico del cáncer pancreático cuando los valores son mayores de 100 U/ mL.<sup>1,6</sup>

Desde un punto de vista práctico, su valor diagnóstico reside en complementar con la TAC, puesto que se encuentra elevado el marcador en el 84% de los tumores avanzados y en el 65% de los localizados, pero esta estrategia no garantiza la detección de lesiones tempranas, ya que los valores de CA 19.9 se correlacionan con el volumen de tejido tumoral. Por este motivo, la sensibilidad en tumores pequeños en estadio I es baja. Sin embargo, un aumento de los valores de CA 19.9 de causa desconocida obliga a la

realización de una TAC o una eco endoscopia para descartar la presencia de lesiones en la cabeza pancreática.

La vía de excreción es la bilis, y en ella se encuentra en concentraciones elevadas. Si hay ictericia, la elevación es menos específica, presumiblemente porque el metabolismo del antígeno está alterado por la disfunción hepática. Así, en la obstrucción biliar con colangitis de causa no neoplásica también eleva el CA 19.9, que oscila entre 190 y 32.000 U/ mL, pero es normal en la colelitiasis asintomática, en la colecistitis aguda y en algunos casos de obstrucción biliar sin colangitis. El CA 19.9 también puede estar elevado en algunas entidades quísticas benignas (quiste esplénico y mesotelioma quístico), en el cistoadenoma y en algunos casos de pancreatitis crónica. A pesar de ello, puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre la pancreatitis crónica y el adenocarcinoma de páncreas e incluso puede mejorar la sensibilidad de la citología, que pasaría del 63 al 67%. Los valores aislados de CA 19-9, como la variación en determinaciones seriadas, también tiene valor pronóstico en tumores tanto resecables como avanzados. En primer lugar, los valores de CA 19.9 se correlacionan con la resecabilidad del tumor. Así, Steinberg et al encontraron que las concentraciones superiores a 600 se asociaban con un elevado índice de irresecabilidad y presencia de metástasis.<sup>5,10</sup>

Por otra parte, los valores de CA 19.9 se correlacionan con la eficacia del tratamiento, de tal forma que su disminución a valores normales tras la resección quirúrgica se asocia con una mejor supervivencia, que en los casos en que no se consiguiera la normalización sería indicativo de persistencia tumoral.

De forma similar a lo expuesto para la quimioterapia, la variación de los valores de CA 19.9 inducida por la radioterapia también tiene valor pronóstico. Así, los cambios

inducidos por la radioterapia preoperatorio permiten identificar a los pacientes que no se beneficiarán de un tratamiento agresivo posterior. De la misma forma, en la radioterapia paliativa de los tumores avanzados, los valores con PRE tratamiento fueron significativamente menores que en los pacientes que presentaron respuesta.<sup>8</sup>

Otros autores han publicado como un alto valor pronóstico y de marcador de la sensibilidad a la radio quimioterapia; además, es altamente sensible y específico en la detección de recurrencias tras la radio quimioterapia. En este sentido, la Guía de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network propone realizar determinaciones seriadas cada 3-6 meses en los controles postratamiento.

A continuación, se describen otros Marcadores tumorales que también se han estudiado en el cáncer de páncreas, si bien de momento ninguno de ellos tiene un valor clínico claramente establecido:

1. CEA: también se ha mostrado como factor independiente relacionado con la supervivencia a corto plazo tras la resección.
2. CA 195: es más sensible para el diagnóstico que el CEA, pero presenta una baja especificidad.
3. CAM 17.1 (anticuerpo monoclonal antimucina) los valores superiores a 200 se han correlacionado con un alto índice de irreseccabilidad. Otros autores han encontrado una sensibilidad similar a la del CA 19.9, pero una mayor especificidad (el 98 frente al 78%).
4. Span-1 y DuPan2: son otros anticuerpos antimucina que se han mostrado útiles para el diagnóstico, en particular combinados con el CA 19.9, pero no se correlacionan tan bien con el estadio de la enfermedad.

5. CA 242: se halla elevado en el 63% de los pacientes con cáncer pancreático.
6. CA 72.4: su determinación, aislada o combinada con otros MTS, no aumenta la sensibilidad diagnóstica del Ca 19-9.
7. P53 sérica: aumenta durante la progresión del adenocarcinoma pancreático y se correlaciona con la acumulación de proteína p53 como resultado de una mutación del gen *p53*, y podría usarse en la selección de los pacientes para el tratamiento.
8. Sialyl-Tn (STn): se ha encontrado elevado en carcinomas pancreáticos y del tracto biliar; no se modifica por la ictericia, colangitis ó pancreatitis, y no se correlaciona con los valores de CEA ni de CA 19.9, por lo que combinado con éstos puede tener valor diagnóstico.<sup>1,2</sup>

#### **Colangiocarcinoma de vías biliares:**

A pesar de que se han identificado diversas sustancias producidas por el epitelio biliar maligno, como el CEA, el CA 19.9, la interleucina (IL) 6 bioactiva y la tenascina, hasta el momento actual no se ha determinado ningún marcador tumoral específico para el colangiocarcinoma. Y aunque la sensibilidad y la especificidad de los diferentes MTS son bajas, pueden ser de utilidad usados conjuntamente con las pruebas de imagen. Tampoco hay evidencia de que la cuantificación sea útil para monitorizar la progresión tumoral.

En la actualidad, los MTS más usados son el CA 19.9, CEA y el CA 125.

El CA 19.9 está elevado en más del 85% de los pacientes con colangiocarcinoma. Además, en el contexto de una colangitis esclerosante primaria, un valor superior a 100 U/ mL tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 80% para el diagnóstico

de colangiocarcinoma.<sup>1,3</sup>

#### ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO ( CEA )

El CEA es una glucoproteína de elevado peso molecular (180 kD) presente en la membrana citoplasmática de numerosas células glandulares. Se consideran normales las concentraciones inferiores a 5 ng/ml, si bien el 7-8 % de los individuos fumadores pueden presentar concentraciones ligeramente superiores ( 8-10 ng/ml). Niveles inferiores a 15 ng/ml, pueden detectarse en pacientes con enfermedades pulmonares o hepáticas crónicas, insuficiencia renal, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. El CEA puede considerarse un marcador tumoral de amplio espectro, siendo empleado en la mayoría de las neoplasias epiteliales: Neoplasias digestivas (colon, recto, estómago, páncreas), mamarias, pulmonares, tumores de cabeza y cuello, neoplasias ginecológicas (endometrio, cérvix), entre otras. La principal aplicación del CEA es en el carcinoma colorrectal, las principales aplicaciones clínicas son en el pronóstico, el diagnóstico precoz de recidiva (sensibilidad del 80 %) y la monitorización terapéutica. En los demás tumores donde se emplea el CEA, suele tener las mismas aplicaciones, si bien con una menor sensibilidad.<sup>1,2,11</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El presente trabajo tiene por objetivo determinar la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 en la detección de cáncer de páncreas y cánceres directamente relacionados. Nos lleva a realizar este estudio debido a que observamos a los clínicos la gran cantidad de pruebas (marcador 19-9), que se indican a los pacientes sospechosos de patologías tumorales en este caso de cáncer de páncreas , probablemente confunde el clínico al utilizarla como prueba diagnóstica pues su verdadera utilidad es como prueba de pronóstico y de seguimiento.

El uso indiscriminado de esta prueba también ocasiona grandes gastos innecesarios, teniendo presente el alto costo que representa cada una de estas pruebas, en este trabajo realizado en el HNERM en un año se indicó más de 3,000 pruebas.

### **PROBLEMA :**

¿Cuál es la sensibilidad y la especificidad del marcador tumoral 19-9 en el diagnóstico de cáncer de páncreas y otros cánceres asociados?

## **1. OBJETIVOS**

### **1.1.OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 en el diagnóstico de cáncer de páncreas y otros cánceres asociados.

### **1.2.OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 con cáncer de páncreas.

Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 con otros cánceres directamente relacionados.

Determinar la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral 19-9 con otras patologías no tumorales asociadas.



## CAPITULO II

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### 2.1. Población y muestra de estudio:

1. Se revisaron 3858 resultados de muestras del marcador tumoral CA 19-9 entre marzo del 2003 y Agosto del 2004, registrados en el área de Marcadores Tumorales del Servicio de Inmunología del Hospital Nacional "Edgardo Rebagliati Martins". La infraestructura del Hospital cuenta con 14 pisos y cada piso tiene tres estaciones: A, B, C. Es uno de los principales centros de referencia regional de la seguridad social del Perú cuenta con casi todas las especialidades.
2. Del total de estos resultados, se seleccionaron 1041 muestras de marcador tumoral CA 19-9 con valor mayor a 39 U / mL de los cuales 120 correspondieron a este grupo, y 120 al total de resultados negativos ( pacientes con marcador tumoral 19-9 < de 39 U/ mL) .
3. Aleatoriamente se seleccionaron 240 resultados en total de 3858.
4. A los 240 seleccionados, se hizo revisión de historias clínicas cuyos resultados, se presentan en sus respectivos cuadros.
5. Se Obtuvo información de Cáncer pancreático del Departamento de Anatomía Patológica de nuestro Hospital.
6. Para el estudio de los marcadores tumorales, se utilizó el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA" (electrochemiluminescence immunoassay) prediseñado para el uso de marcadores automáticos Elecsys 1010 / 2010 y módulo

Elecsys Modular Analytics E170.

7. Para el estudio de las pruebas se utilizó como muestra biológica: suero

Con los resultados obtenidos se estableció:

1. Tabla I Correlación de valores de los Marcadores tumorales Ca 19-9 con cánceres directamente relacionados, cánceres asociados, patologías no tumorales y sin ninguna patología.
2. Tabla II Correlación según escala de cuantificación y valor del marcador tumoral Ca 19-9 cánceres asociados.
3. Tabla III: Correlación del marcador tumoral CA 19-9 con otras patologías.
4. Tabla IV: Correlación de los marcadores tumorales CA 19-9 y CEA con Diagnóstico de Cánceres directamente relacionados, cánceres asociados, otras patologías y sin ninguna patología.
5. Tabla V: Tipos de cánceres según resultado anatomopatológicos.
6. Tabla VI: Correlación de la edad y sexo con cánceres directamente relacionados, Cánceres asociados, otras patologías y sin patologías.
7. Tabla VII: Sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los cánceres directamente relacionados, asociados, otras patologías y sin patologías.

## **2.7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

Paciente con diagnóstico anatomopatológico de ser portador de patología tumoral.

Paciente con diagnóstico por imágenes (ecografía, tomografía) de alguna patología tumoral.

Pacientes con tumoraciones palpables al examen.

Todos los pacientes a los que se les determinó el marcador tumoral CA 19.9 en suero.

## **2.8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

Pacientes con Historias clínicas incompletas ó que no se encuentren los exámenes laboratoriales.

De este grupo se tomarán para estudio 3859 exámenes de marcadores tumorales 19-9 desde mayo del 2003 a Agosto del 2004.

## **2.9. TIPO DE ESTUDIO:**

Descriptivo retrospectivo y validez de una prueba diagnóstica.

## **2.10. DEFINICIONES CONCEPTUALES:**

**CÁNCERES DIRECTAMENTE RELACIONADOS:** son los cánceres más frecuentes relacionados a elevación del marcador tumoral 19-9 como son; Ca páncreas, Ca gástrico, Ca colon-recto, Ca vías biliares y Ca de hígado.

**CÁNCERES ASOCIADOS:** Son los cánceres diferentes a los cánceres directamente relacionados que también se presentaron con el marcador tumoral 19-9 elevados.

### 2.11. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES:

<b>VARIABLE</b>	<b>NATURALEZA</b>	<b>FORMA</b>	<b>ESCALA DE MEDICION</b>
<b>Edad</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Directo</b>	<b>Razón</b>
<b>Sexo</b>	<b>Cualitativa</b>	<b>Directo</b>	<b>Nominal</b>
<b>Resultado marcador 19-9</b>	<b>Cuantitativa</b>	<b>Directo</b>	<b>Razón</b>
	<b>Cualitativa</b>	<b>Directo</b>	<b>Nominal</b>

## **2.12. METODO:**

La lectura del suero se determinó con el reactivo Antígeno carbohidrato CA 19-9, que viene a ser un test inmunológico in vitro para la determinación cuantitativa del CA 19-9 en suero humano, este inmunoensayo de electroquimioluminiscencia "ECLIA" con los analizadores automáticos Roche Elecsys. Los valores medidos dependen del anticuerpo monoclonal, se miden los determinantes del reactivo que es un glucolípido. Esta mucina equivale a un hapteno del determinante del grupo sanguíneo Lewis a y es un componente de varias células de la mucosa, en los adultos puede detectarse reducidas concentraciones en tejido Hepático Pulmonar y Pancreático.

## **2.13. Principio del Test:**

Técnica del Sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: 10 microlitros de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal específico anti-CA-19-9 y un anticuerpo específico monoclonal anti-Ca-19-9 marcado con quelato de Rutenio forman un complejo sándwich.
- 2ª incubación: después de la incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidinas, el complejo formado se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina.
- La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micro partículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo Procell, al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador.

- Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración realizada en el sistema a partir de una calibración a dos puntos y una curva master incluida en el código de barras del reactivo.

## **2.2. Material de laboratorio:**

Centrífuga de pie de alta revoluciones

Materiales de vidrio y polipropileno de 10cm..

Viales para recolección de suero de polipropileno

Micro pipetas calibradas automatizadas.

Modulo Elecsys 2010 (electroquimioluminiscencia)

Computadora para recolección de datos

**2.3. Material biológico:** Muestras de sangre venosa (tomadas de la vena del antebrazo) de las cuales se extrae el suero para su determinación del marcador tumoral 19-9.

**2.4. Reactivos:** se usa un antígeno carbohidrato test inmunológico in vitro para la determinación cualitativa del Ca 19-9 del suero del laboratorio Roche.

## **2.5. Material de recursos Institucionales:**

- Recurso humano especializado y calificado para asesorar la investigación.
- Infraestructura física del laboratorio área de inmunología.
- Material de laboratorio, equipos y reactivos.

## **2.6. Material de recursos financieros:**

- Autofinanciamiento post resultados de la unidad de información.
- Material de escritorio
- Uso de Internet
- Fotocopias
- Impresiones
- Asesor con especialidad en Epidemiología

## **CAPITULO III**

### **RESULTADO DE TABLAS**



## TABLA I

En la tabla 1 se observa las patologías tumorales presentes en los 120 casos con marcador tumoral 19-9 > 39 U/mL.

De los 120 casos estudiados en 46 (38.3%) correspondieron a cánceres directamente relacionados. De estos, 14 (11.5%) casos fueron **Ca de páncreas** y 15 (12.5%) casos fueron cáncer de colon-recto, ambos representaron los dos cánceres más frecuentes. En esta tabla también se observa, 28(23.3%) casos con otros cánceres asociados, 41 (34.1%) casos con otras patologías y en 5(4.1%) casos los valores del marcador fueron altos sin ninguna patología presente.

Los niveles sanguíneos del marcador tumoral en los cánceres directamente relacionados se encontraron en la mayor parte de los casos entre valores de 39 a 500 U/mL, y otro grupo tuvo valores mayores de 1000 U/m (tabla 1-A). 5 de los 14 casos de Ca de páncreas tuvieron niveles de marcador > 100 U/mL. A niveles del marcador mayor de 1000 U/mL se observa alta posibilidad de tener Ca pancreático y cánceres directamente relacionados.

## TABLA 1-B

En la tabla 1-B se observan las patologías tumorales y no tumorales asociadas a un marcador 19-9 < de 39 U/mL. Sorprende observar que con valores aparentemente normales se encontró una alta prevalencia de cánceres directamente relacionados, 22 (18.3%) casos. En este grupo solo hubo un solo caso de Ca de páncreas.

Además también un buen número, 24 (20%) casos, tuvieron otros cánceres asociados.

**TABLA I**

<b>CORRELACIÓN SEGÚN ESCALA DE CUANTIFICACIÓN DEL VALOR CA 19-9 CON CANCERES DIRECTAMENTE RELACIONADOS, CANCERES ASOCIADOS, OTRAS PATOLOGÍAS, SIN NINGUNA PATOLOGIA</b>								
<b>VALOR CA 19-9</b>	<b>CA – DIRECTAMENTE RELACIONADOS</b>					<b>OTROS CA – ASOC</b>	<b>OTRAS PATOLOGIAS</b>	<b>SIN NINGUNA PATOLOGIA</b>
	<b>CA – PANC</b>	<b>CA –GAST</b>	<b>CA – COLON RECTO</b>	<b>CA VIAS BILIARES</b>	<b>CA – HIGADO</b>			
HASTA 100	7	2	7	2	2	15	23	2
101-200	1		2	1	1	5	10	1
201-300							3	1
301-400	1		1			2		1
401-500			2			1	1	
501-600						1		
601-700								
701-800		1					1	
801-900		1						
901-1000				1		1		
>1000	5	1	3	3	2	3	3	
<b>TOTAL</b>	<b>14 (11.6%)</b>	<b>5 (4.1%)</b>	<b>15(12.5)%</b>	<b>7 (5.8%)</b>	<b>5 (4.1%)</b>	<b>28 (23.3%)</b>	<b>41 (34.1%)</b>	<b>5 (4.1%)</b>

**TABLA I-B**

<b>CORRELACIÓN SEGÚN ESCALA DE CUANTIFICACIÓN DEL VALOR CA 19-9 CON CANCERES DIRECTAMENTE RELACIONADOS, CANCERES ASOCIADOS, OTRAS PATOLOGÍAS, SIN NINGUNA PATOLOGIA</b>								
<b>VALOR CA 19-9</b>	<b>CA-PANC</b>	<b>CA- GAST</b>	<b>CA- COLON RECTO</b>	<b>CA VIAS BILIARES</b>	<b>CA- HIGADO</b>	<b>OTROS CA-ASOC</b>	<b>OTRAS PATOLO GIAS</b>	<b>SIN NINGUNA PATOLO GIA</b>
HASTA 39 U/mL.	1 (0.8%)	8 (6.6%)	6 (5%)	2 (1.6%)	5 (4.1%)	24 (20%)	64 (53.3%)	10 (8.3%)

## **TABLA II**

Entre las tres primeras patologías de cánceres asociados fueron primero 10 (8.3%) casos Ca-mama seguido de 8 (6.6%) casos Ca-próstata y Ca pulmón con 3 (2.5%) casos. Podemos apreciar que los niveles sanguíneos del Ca 19-9 en la mayor parte de estos cánceres se encontraron con valores inferiores a 100 U/mL.

## **TABLA II-B**

En esta tabla se aprecia que con valores  $< 39$  U/mL las patologías tumorales asociadas más frecuentemente halladas fueron. Ca mama 8 (6.6%) casos, Ca pulmón 4 (3.3%) casos, Ca de próstata 4 (3.3%) casos.

**TABLA II**

<b>CORRELACION SEGÚN ESCALA DE CUANTIFICACION DEL VALOR CA 19-9 CON CANCERES ASOCIADOS</b>						
<b>CA 19-9</b>	<b>CA- PROSTA.</b>	<b>CA- MAMA</b>	<b>CA- PULM.</b>	<b>CA-UTERI.</b>	<b>CA-LENGUA</b>	<b>OTROS</b>
HASTA 100	3	8	1	1	1	2
101-200	3		1			1
201-300						
301-400	2					
401-500						
501-600				1		
601-700						
701-800						
801-900						
901-1000		1				
>1000		1	1			1
<b>TOTAL</b>	<b>8 (6.6%)</b>	<b>10 (8.3%)</b>	<b>3 (2.5%)</b>	<b>2 (1.6%)</b>	<b>1( 0.8%)</b>	<b>4 (3.3%)</b>

**TABLA II-B**

<b>CORRELACION SEGÚN ESCALA DE CUANTIFICACION DEL VALOR CA 19-9 CON CANCERES ASOCIADOS</b>									
<b>CA 19-9</b>	<b>CA PROSTATICA</b>	<b>CA MAMA</b>	<b>CA PULMONAR</b>	<b>CA UTERINO</b>	<b>CA OVARICO</b>	<b>CA RENAL</b>	<b>CA DUODENO</b>	<b>CA CEREBRAL</b>	<b>CA TESTICULAR</b>
HASTA 39	4 (3.3%)	8 (6.6%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	2 (1.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)

### **TABLA III**

La elevación del marcador 19-9 se relaciona con una amplia gama de patologías no tumorales como, colédoco litiasis 17 (14.1%) casos, Diabetes Mellitus 9 (7.5%) casos, Hepatitis B-C 7 (5.8%) casos, Cirrosis hepática 5 (4.2 %) casos, fibrosis pulmonar 4 (3.3%) casos, pancreatitis 4 (3.3%) casos, hipertrofia prostática 3 (2.5%) casos, insuficiencia renal crónica 3 (2.5%) casos.

En la mayoría de estas patologías se encontraron elevados en el rango entre 39 –100 U/mL con tendencia a ser menor de 100 U/mL.

### **TABLA III-B**

Se aprecia en pacientes con marcador tumoral < de 39 U/mL, las enfermedades no tumorales más frecuentes encontradas son Colédoco litiasis 16 (13.3%), HTA 8 (6.6%).

### **Tabla IV**

En esta tabla muestra a 75 pacientes de los 120 estudiados se les tomó simultáneamente las pruebas de Ca 19-9 y CEA. El 36% (27 casos) fueron realizados en cánceres directamente relacionados, 23% (17 casos) en otros cánceres asociados, 36% (27 casos) en otras patologías no cancerígenas y 7 % (3 casos) en pacientes sin ninguna patología.

La relación  $Ca\ 19-9 / CEA > 5$  se encontró en 62 (82.7%) casos de 75 estudiados. De los cuales 8 (13%) casos fueron Ca de páncreas, 3 (4.8%) casos de Ca gástrico, 7 (11%) de Ca de colon –recto, 5 (8%) casos de Ca de hígado, 13 (20%) casos de otros cánceres asociados y 3 (5%) casos sin ninguna patología, observándose que esta relación  $> 5$  no es exclusiva de Ca de páncreas ya que se encuentra presente en porcentajes semejantes tanto en cánceres directamente relacionados, cánceres asociados y otras patologías no cancerígenas.

**TABLA III**

CA 19 -9	HIPERTROFIA PROSTATICA	FIBROSIS PULMO.	DIVERTI COLON	DM II	CIRROSIS H.	GASTRITIS	HEPATITIS B/C	COLEDOCO LIT	PANCREAT	QUISTE RENAL HEPAT	IMA/ICC/HTA	TBC PULM	PARAPARESIA ESPATROP	IRC
39-100	2	2	1	5	3	3	3	8	2	1	6		1	3
101-200		2		1	2		1	5	1			1		
201-300				2			2	1	1					
301-400														
401-500											1			
501-600														
601-700														
701-800				1				1			1			
801-900														
901-1000														
>1000	1							2						
TOTAL	3 (2.5%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	9 (7.5%)	5 (4.1%)	3 (7.5%)	7 (5.8%)	17 (14.1%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	8 (6.6%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)



**TABLA III-B**

<b>CORRELACION DEL MARCADOR TUMORAL 19-9 CON OTRAS PATOLOGIAS</b>													
<b>CA 19-9</b>	<b>HIPER PLACIA PROSTA TICA</b>	<b>COLELI TIASIS</b>	<b>HTA</b>	<b>DM II</b>	<b>LITIASIS RENAL</b>	<b>QUISTE OVARICO</b>	<b>AR</b>	<b>ULCERA GASTRICA</b>	<b>TBC CEREBRAL INTESTINAL</b>	<b>HEPATI TIS</b>		<b>MIELOMA</b>	<b>NEUMONIA</b>
										<b>B</b>	<b>C</b>		
< 39	3 (2.5%)	16 (3.3%)	8 (6.6%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	3 (2.5%)	6 (5%)	4 (3.3%)	3 (2.5%)	4 (3.3%)	2 (1.6%)	2 (1.6%)	7 (5.8%)

**TABLA IV**

<b>CORRELACION DE LOS MARCADORES TUMORALES CA 19-9 Y CEA CON                      DIAGNOSTICOS DE CANCERES DIRECTAMENTE RELACIONADOS, CANCERES                      ASOCIADOS, OTRAS PATOLOGIAS, Y SIN NINGUNA PATOLOGIA</b>																
	CA PANCREAS		CA- GASTRICO		CA COLON- RECTO		CA HIGADO		OTROS CA		OTRAS PATOLO GIAS		NINGUNA PATOLO GIA		TOTAL	
	T	%	T	%	T	%	T	%	T	%	T	%	T	%	TOTAL	%
CA 19-9/CEA>5	8	13	3	4,8	7	11	5	8	13	20	23	37	3	5	62	82
CA 19-9/CEA<5	0	0	0	0	4	6	1	1,6	4	6	4	6	0	0	13	18
TOTAL	8	11	3	4	11	15	6	8	17	23	27	36	3	7	75	100

## **TABLA V**

Los diferentes tipos de cánceres encontrados con marcador tumoral 19-9 elevados se aprecia en esta tabla, el Adenocarcinoma de Colon-Recto se presentó con mayor frecuencia 13 (18.3%) casos, seguida de Adenocarcinoma de Páncreas e Hígado con 10 (14%) casos cada uno, lo que nos llama la atención en este trabajo es la alta presencia de Adenocarcinoma de Próstata 9 (12.6%) casos.

## **TABLA VI**

No existen diferencias significativas según edad y sexo tanto en las patologías tumorales y no tumorales.

Se observa que casi todas las patologías tumorales (Ca directamente relacionados y Ca asociados) con marcador 19-9 > 39 U/mL tuvieron una edad mayor de 50 años. Predominando el grupo etareo entre 71 – 80 años.

**TABLA V**

<b>TIPOS DE CANCERES MARCADOR 19-9 ELEVADOS</b>		
ADENOCARCINOMA DE PANCREAS	8 CASOS	11.2%
CISTOADENOCARCINOMA DE PANCREAS	2 CASOS	2.8%
ADENOCARCINOMA PULMONAR	3 CASOS	4.2%
ADENOCARCINOMA DE COLON	8 CASOS	11.2%
ADENOCARCINOMA DE RECTO	5 CASOS	7%
CARCINOMA DE MAMA	9 CASOS	12.6%
ADENOCARCINOMA DE HIGADO	10 CASOS	14%
ADENOCARCINOMA COLEDOVESICULAR	5 CASOS	7%
ADENOCARCINOMA GASTRICO	5 CASOS	7%
ADENOCARCINOMA DE PROSTATA	9 CASOS	12.6%
CISTOADENOCARCINOMA UTERINO	2 CASOS	2.8%
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE LENGUA	1 CASO	1.4%
CARCINOMA DE DUODENO	1 CASO	1.4%
MELANOMA	1 CASO	1.4%
CARCINOMA EPIDERMOIDE DE ESOFAGO	1 CASO	1.4%
NM FUSOCELULAR RETROPERITONEO	1 CASO	1.4%

**TABLA VI**

<b>CORRELACION DE LA EDAD Y SEXO CON CANCERES DIRECTAMENTE RELACIONADOS, CANCERES ASOCIADOS, OTRAS PATOLOGÍAS, Y SIN PATOLOGÍAS</b>									
EDAD	CA directa.relacionados		CA no relacionados		Otras Patologías		Sin Patologías		TOTAL
	M	F	M	F	M	F	M	F	
< 40 años	1						1	1	3
40- 50	2	1		2	2		1	1	9
51 - 60	3	6	3	3	3	3	1		22
61 - 70	7	4	2	5	6	3			27
71 - 80	7	8	5	3	8	10			41
81 - 90	4	2	3	2	5	1			17
91 - +	1								1
SUB TOTAL	25	21	13	15	24	17	3	2	
TOTAL	46		28		41		5		120

## TABLA VII

La sensibilidad y la especificidad del marcador 19-9 sólo para el Ca de páncreas fue de 93% y 52% respectivamente.

Una visión conjunta de la sensibilidad del marcador 19-9 en el diagnóstico de cánceres relacionados es baja algo mayor en Ca de páncreas, 93%; en Ca gástrico, 38%; Ca de colon, 71%; Ca de vías biliares, 77% y Ca de hígado, 50%. En todos los tipos de cánceres la especificidad fue muy baja, en todos ellos alrededor del 50%.

La exactitud de la prueba en el diagnóstico de cánceres asociados es aun más pobre, se encontró una sensibilidad de 38% y una especificidad de 47 %.

Cuando se aplica una prueba, la exactitud diagnóstica de los valores predictivos de la prueba pesan más que su sensibilidad y especificidad. Y por ende una mayor utilidad clínica.

Como se sabe los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad en una población específica. Los valores predictivos encontrados en la tabla VII se ajusta al tipo de población que atiende el Hospital Rebagliati tanto en consulta externa como en hospitalización. Es decir los valores VPP y VPN son específicos para la población estudiada y por ende tienen mayor valor diagnóstico que la sensibilidad y especificidad e la prueba.

El VPP para Ca de páncreas fue 11.6% lo que indica que un paciente con resultado positivo (Ca-19-9 > 39 U/mL) tiene sólo una pequeña probabilidad del 11% de que realmente tenga la enfermedad.

En el resto de Ca directamente relacionados los valores de VPP son también muy deficientes, para el Ca gástrico el VPP es 4%, para el Ca colon 12.5%, para el Ca de vías biliares de 5% y para el Ca de hígado 4%.

En otros cánceres asociados el VPP es bajo 12.5%.

El valor predictivo negativo en los Ca directamente relacionados es uniformemente alto, 93-99%. Lo que indica que un resultado negativo tiene mayor peso en clasificar como sano ó libre de patología tumoral, que si fuera un resultado positivo y clasificarlo como enfermo ó con patología tumoral.

**TABLA VII**

<b>ENFERMEDAD CANCERIGENA</b>	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
CA- PANCREAS	0.93 (93%)	0.52 (52%)	0.116 (11.6%)	0.99 (99%)
CA- GASTRICO	0.38 (38%)	0.49 (49%)	0.04 (4%)	0.93 (93%)
CA- COLON	0.71 (71%)	0.52 (52%)	0.125 (12.5%)	0.95 (95%)
CA-VIAS BILIARES	0.77 (77%)	0.51 (51%)	0.05 (5%)	0.98 (98%)
CA- HIGADO	0.5 (50%)	0.5 (50%)	0.04 (4%)	0.95 (95%)
OTROS CA - ASOCIADOS	0.38 (38%)	0.47 (47%)	0.125 (12.5%)	0.8 (80%)



## **CAPITULO IV**

### **DISCUSIÓN**

El objetivo de este trabajo es principalmente determinar en nuestra población Hospitalaria el valor diagnóstico del CA-19-9 como marcador tumoral de cáncer pancreático y otras patologías no tumorales, así como también la sensibilidad y la especificidad de este marcador en el diagnóstico de tumores, que en base a la literatura actualizada denominamos arbitrariamente cánceres directamente relacionados: ( Cáncer pancreático, cáncer gástrico, de Hígado, vías biliares colon y Recto), cánceres asociados: ( Cáncer de próstata, mama, pulmón, útero) y patologías no tumorales: ( Cirrosis gastritis, diverticulitis de colon, colédoco litiasis, hepatitis B y C, fibrosis pulmonar y diabetes mellitus ).

Se tomo como rango de referencia para CA 19-9 los valores comprendidos entre 0-39 U/ mL. Y para el marcador tumoral Antígeno Carcinoembrionario (CEA), los valores comprendidos entre 0-5 ng/mL.

### **LA TABLA I-A**

Se realiza la correlación en la tabla I con 120 historias revisadas con el marcador 19-9 > de 39 U/ mL.

En la revisión realizada con otras literaturas como el de marcadores Tumorales por Rafael Molina principalmente refieren que la elevación de este marcador esta relacionada en primer lugar con cáncer de páncreas, seguida de cáncer -gástrico y cáncer colon-recto respectivamente. En este trabajo se encontró el cáncer de páncreas 14 (11.66%), cáncer

colon-recto 15(12.50%), cáncer de vías biliares 7 (5.80%) y Ca gástrico e Hígado 5(4.1%) respectivamente cada uno. Comparando los resultados de las prevalencias de ambos estudios estas no son muy diferentes.

#### **LA TABLA I-B:**

De las 120 historias clínicas revisadas con marcadores tumorales negativas (sin elevación del marcador), se encontró 1( 0.8%) cáncer de páncreas, 8 (6.66%) cáncer gástrico, 6 (5%) Ca colon-recto, 2 (1.66%) Ca vías biliares, 5 (4.16%) Ca- Hígado como también se encontró 24 (20%) de otros cánceres asociados. Esto quiere decir que en nuestra población estudiada el marcador tumoral Ca 19-9 se correlacionó en orden de frecuencia con Ca colon-recto, seguido Ca pancreático, además en la tabla I-B en los pacientes sin alteraciones en su marcador tumoral 19-9 se encontró 46 (38.6 %) casos de cánceres. En la mayoría de los cánceres directamente asociados los valores del Ca-19-9 se encuentran entre 39 y 200 U/ml, teniendo la mayor tendencia entre 39-100, el otro rango se encontró en valores > 1000, de estos valores se pueden analizar la predisposición de valores bajos por su presencia de tumores incipientes en la mayoría de los casos, pues los altos niveles de este marcador (> 1000) se presentaron en cánceres metastásicos. En esta tabla se aprecia que en la mayoría de estos valores encontrados (39-200) prevalecieron el Ca-pancreático y Ca-colon-recto. Otras literaturas como de Quesada Chanto A. \* coinciden que a mayor estadio del cáncer mayor elevación del marcador tumoral, encontrándose niveles muy elevados sobre todo en tumores metastásicos.

#### **TABLA II :**

En la correlación según escala de cuantificación del valor del Ca-19-9 con cánceres asociados, podemos ver que en la tabla II-A los resultados de 120 historias con marcador tumoral elevado se aprecia que los cánceres encontrados con elevación de este marcador la mayoría de estos se encontraron con valores inferiores a 100 U/mL. (16 casos), coincidiendo estos hallazgos con otros trabajos como del Instituto Nacional de Cáncer CANCER FACTS del 2004, que refieren elevación moderada de este marcador con otros tumores asociados como datos referenciales algunos autores indican no mayor de 75 U/mL. Estos resultados traería a comentar que, ante la presencia de estos cánceres asociados debemos esperar que la elevación del marcador tumoral 19-9 será en rangos mínimos no mayor de 200, en la gran mayoría de estas patologías.

### **TABLA III:**

En revisión de trabajos presentados como del Instituto Nacional de Cáncer (Cáncer Facts) y otros coinciden en que este marcador se eleva cuando hay compromiso hepático biliar, calculo biliar, cirrosis, pancreatitis, colecistitis, lo que nuestro resultado se ajusta a otros estudios teniendo en primer lugar, la Colédoco litiasis y la Diabetes Mellitus (tabla III) estaría relacionados con alteración pancreática, lo que sí traería elevaciones del marcador tumoral es la presencia de una pancreatitis aguda teniendo además que otros autores como de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) de Martínez Sempere refieren que en estas patologías no tumorales su elevación no superan los 100 U/mL. Esto se correlaciona estrechamente con nuestros resultados, ya que en la mayor parte de las patologías no tumorales presentadas no fueron mayores de 100 U/mL (tabla III).

**TABLA IV:**

Respecto a la relación CA-19 / CEA > 5, según nuestros resultados concluimos que no es específica de cáncer pancreático ya que se encuentra esta relación tanto en cánceres directamente relacionados como en cánceres asociados y otras patologías no cancerígenas. Rafael Molina<sup>1</sup> y col. hallaron resultados contrarios a los encontrados en nuestro estudio, ellos señalan que ante la sospecha de cánceres del tracto digestivo si la relación CA-19 / CEA es > 5 indicaría gran probabilidad de cáncer pancreático.

**TABLA V:**

En otros estudios como La Sociedad de Gastroenterología<sup>5</sup>, refiere que el CA 19-9 es el marcador tumoral que mejores resultados ha obtenido en el diagnóstico de Adenocarcinoma de Páncreas con una especificidad de hasta un 80% para el diagnóstico de este tumor.

**TABLA VI:**

La mayoría de autores coinciden que la edad de aparición de estos cánceres sobre todo los directamente relacionados se presentan en mayores de 50 años coincidiendo con nuestro trabajo.

**TABLA VII:**

En esta tabla se aprecia la Sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo para cada una de las patologías encontradas.

La sensibilidad se encontró en término regular en los cánceres directamente relacionados y todos los cánceres en conjunto.

La especificidad es baja en los cánceres directamente relacionados y todos en conjunto por lo tanto como pruebas diagnosticas no es muy buena.

Como prueba diagnostica en una prueba tamiz la utilidad puede ser por:

- a) por su sensibilidad
- b) por su especificidad

La prueba positiva es de poca utilidad para clasificar a los pacientes con cáncer relacionados (enfermos).

La prueba negativa no es útil para clasificar a los pacientes sin cáncer relacionados (sanos)

La sensibilidad y la especificidad es para todo tipo de población y el valor predictivo positivo ó negativo es para una población determinada en este caso de Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Mis valores predictivos Positivos y Negativos los considero como validos por:

- a) es propia de la población Rebagliati
- b) se tomo en forma aleatoria

Por lo tanto si el paciente recibe un diagnóstico de cáncer y su valor sale en el caso de cáncer de páncreas 11% es muy bajo, no es útil para diagnostico de cáncer de páncreas.

## CAPITULO V

### CONCLUSIONES

1. El marcador 19-9 tiene una correlación mayor del 95 % con alguna patología.
2. El marcador CA 19-9 se correlacionó en el 61 % con patología tumoral maligna, correspondiendo al 11.5 % y 12.5 % a cáncer de páncreas y cáncer colon-rectal respectivamente.
3. El marcador Ca 19-9 se correlacionó también en un 23 % con otros tipos de Cáncer en los cuales este marcador no está recomendado como marcador importante de estudio.
4. El marcador CA 19-9 se correlacionó en un 34 % con otras patologías no cancerígenas, lo que nos lleva a concluir que este marcador se encuentra elevado en muchas patologías no cancerígenas, como también en cáncer de páncreas y otros cánceres directamente relacionados con elevación de este marcador.
5. El marcador 19-9 en 4.16 % de casos a pesar de tener valores elevados no se correlacionó con ninguna patología benigna ni maligna.
6. En nuestra población estudiada la relación  $CA\ 19-9 / CEA > 5$ , no demostró ser específica para cáncer pancreático, pues de un total de 62 pacientes con esta relación  $> 5$ , solo se encontró 8 casos de cáncer de páncreas ( $CA\ 19-9/CEA > 5$ ).

7. La mayor cantidad de cáncer de páncreas (7) y cánceres directamente relacionados (13) se encontró en valores elevados del marcador 19-9 hasta 100 U/mL.
8. El sexo masculino prevaleció en poca proporción (25/21) con respecto al femenino en los cánceres directamente relacionados.
9. Se encontró 18 % casos de cánceres directamente relacionados y 20 % de casos con cánceres asociados, en la relación de pacientes sin elevación del marcador tumoral 19-9 lo que nos indicaría su baja especificidad de este marcador.
10. El marcador tumoral CA-19-9 como prueba diagnóstica no es muy buena, tiene una sensibilidad de término regular y una especificidad baja, para cánceres directamente relacionados y todos en conjunto.
11. La sensibilidad y especificidad es para todo tipo de población y el valor predictivo positivo, negativo es para una población determinada en este caso del HNERM.

## RECOMENDACIONES

1. - El marcador tumoral 19-9 por ser una prueba de regular sensibilidad y especificidad muy baja, no es recomendable su uso como prueba diagnóstica para cáncer de páncreas y cáncer asociados.
2. - El marcador CA-19-9 su uso es más recomendable como prueba de control, seguimiento, terapéutico y para detectar posibles recidivas.
3. - El marcador CA-19-9 a pesar de tener valores elevados no se correlacionó con ninguna patología maligna, encontrándose positivos (valores elevados) en una gran variedad de patologías no tumorales.
4. - Al encontrarse en el 69 % de enfermedades cancerígenas y no cancerígenas en las 240 historias clínicas revisadas, este marcador tumoral positivo solo nos servirá si estamos pensando en patologías cancerígenas pancreáticas ó asociadas si este marcador se encuentra en cifras mayores de 1000 U / mL.
- 5.- Se recomienda por lo tanto tomar más énfasis en la apreciación clínica como prueba diagnóstica ayudadas por pruebas eco-radiológicas y tomográficas, de las 3859 pruebas indicadas sólo se encontró 15 casos de CA-páncreas y 46 casos de CA-directamente relacionados con elevación de este marcador.



## BIBLIOGRAFIA

1. Marcadores Tumorales Estado Actual y perspectivas del Futuro || POR Rafael Molina Xavier PG. 13,14, 17,63,64,65.
2. Quesada Chanto A., Diagnóstico de laboratorio.Principales pruebas de bioquímica clínica y hematología 1° ed. Litografía e imprenta Lehmann, San José Costa Rica. pag 1.
3. Marcadores Tumorales por CESELMED líder Latinoamericano en información Medica 2004, pago 1, 2, 3.
4. Marcadores Tumorales por el Instituto Nacional del Cáncer CANCER FACTS pago 3,4.
5. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas, capítulo 46 por Martínez Sempere y Pérez - Mateo Pág.1, 2, 3.
6. Instituto de estudios Bioquímicos año 1997 republica de Argentina.
7. The Nacional Academy of Clinical Biochemistry volume 15 año 2003 .
8. Marcador Tumoral19-9 por Geosalud.com.
9. Marcadores Tumorales Sexológicos, Cirugía Española Nov. 2004 vol.76 N° 5 pago 276-283.
10. Dimagno EP, HA, Tempero MA. AGA technical review on the Epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma

- . Gastroenterology 1999; 1.463-1.484.
11. Zuidema GD, Veo CJ, Orringer MB, Heitmiller R, Dempsey DT, Turcotte JG, et al. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004; p. 190.
12. Marcadores tumorales se ricos aplicación clínica artículo pdf por Jorge Martínez Cedillo pago 1-7.
13. Reportajes Bolivia Marcadores Tumorales por Dr. Rubén Darío Urey
14. American Cancer Society información de referencia sobre cancer revisión 02/24/05.
15. Thomas P. The structure metabolism and function of the carcinoembryonic antigen gene 1990 : 177-89.