

Utilidad diagnóstica del antígeno CA 19-9 en cáncer de páncreas y neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar

GUILLERMO ROBLES-DIAZ*

GUILLERMO ACEVES

ELBA GALVAN

Se determinó el antígeno CA 19-9 en tres grupos de pacientes: cáncer de páncreas (n=16), cáncer gastrointestinal no pancreático (n=19) y enfermedades benignas de la encrucijada pancreatobiliar (n=19). La prueba mostró alta sensibilidad pero poca especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de cáncer pancreático cuando se usaron como controles a enfermos con patología gastrointestinal benigna y maligna, principalmente porque también se encontraron niveles altos en otros cánceres digestivos, predominando los valores más elevados en neoplasias de ampulla de Vater y de las vías biliares. Al agrupar a estos últimos casos con los de cáncer de páncreas y analizar la utilidad diagnóstica del CA 19-9 en estos tumores (n=23), usando como controles a pacientes con enfermedad benigna del mismo sitio (n=19), se obtuvieron en conjunto los mejores resultados de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo. Los valores del CA-9 mayores de 100 U/ml indican malignidad en casos con patología de la encrucijada pancreatobiliar.

CLAVES: Antígeno CA 19-9, diagnóstico diferencial, cáncer de páncreas, cáncer de vías biliares.

SUMMARY

Antigen CA 19-9 was measured in the serum of a group of 16 patients with pancreatic cancer, in 19 patients with non-pancreatic gastrointestinal malignancies, and in 19 others with benign pancreatobiliary disease. The test showed a high sensitivity with a low specificity and a positive predictive value for diagnosis of pancreatic cancer when confronted with a group of controls that included both benign and malignant gastrointestinal disease. The low specificity was due to high CA 19-9 values in other gastrointestinal cancers, especially in carcinoma of the ampulla and the biliary tract. When the latter were added to the group of patients with pancreatic cancer, and the diagnostic accuracy of the test was re-evaluated, sensitivity, specificity and both positive and negative predictive values increased. Values of CA 19-9 over 100 U/ml are highly predictive of malignancy in patients with pancreato-biliary disease.

KEY WORDS: CA19-9 antigen, differential diagnosis, cancer of the pancreas, cancer of the biliary ducts.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 19 de octubre de 1988.

* Académico numerario.

Todos los autores. Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán".

El cáncer de páncreas es enfermedad cuya frecuencia va en aumento.¹ En México ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias del aparato digestivo.² Hasta el momento actual, el diagnóstico se hace generalmente en estadios avanzados, cuando ya existen metástasis en 85 por ciento de los enfermos.³

A pesar de todos los esfuerzos en pro de la detección temprana del cáncer de páncreas, la supervivencia 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 supervivencia a cinco años que va de 7 por ciento hasta 28 por ciento en casos susceptibles a la resección quirúrgica,^{5,6} e incluso llega a 37 por ciento en pacientes que aún se encuentran en el estadio I.⁷

Estos resultados obligan a investigar métodos diagnósticos útiles, que permitan identificar oportunamente los enfermos con cáncer de páncreas. Los exámenes hasta ahora descritos no exhiben adecuada sensibilidad y especificidad, excepto la determinación del antígeno CA 19-9, y en varones, la relación testosterona: dihidrotestosterona.⁹⁻¹²

En el presente trabajo se estudia la utilidad del CA 19-9 en el diagnóstico diferencial del cáncer de páncreas con otras neoplasias gastrointestinales, como son las del ampulla de Vater y de las vías biliares, así como con enfermedades benignas pancreatobiliares.

Material y métodos

Grupos de estudio

Se tomaron muestras de sangre después de un ayuno nocturno de doce horas en 25 hombres sanos de 43 ± 8 años de edad promedio y una desviación estándar (± 1 DS), y en 54 pacientes del sexo masculino, agrupados como sigue.

Grupo de enfermedades benignas de la encrucijada pancreatobiliar (n=19). La edad media fue de 57 ± 15.1 años (límites: 28 a 80): ictericia obstructiva y pancreatitis crónica.

Grupo de tumores digestivos no pancreáticos (n=19). Edad media: 57.3 ± 18 años (límites 26 a 93): cáncer gástrico, colorrectal, del ampulla de Vater, del esófago y hepatocarcinoma. En todos los casos se estableció el diagnóstico histológico del tumor.

Grupo de cáncer de páncreas (n=16). Edad promedio: 60 ± 11.1 años (límites: 44 a 80). En todos los enfermos se estableció diagnóstico histológico; se encontraron en los

siguientes estadios, de acuerdo con Beahrs:¹³ Estadio I (n=4), estadio II (n=2), estadio III (n=1), estadio IV (n=8); en un caso no pudo precisarse el estadio.

Determinación de CA 19-9

Las muestras de sangre se centrifugaron a 1500 rpm y el suero se congeló a -20°C hasta su proceso. La determinación del antígeno carbohidrato CA 19-9 se realizó por medio de ensayo inmunoradiométrico comercial (Compagnie ORIS Industrie S.A.B.P. 21 F 91190 Gif sur Yvette, Francia). El coeficiente de variación interensayo fue de 6.7 por ciento y el intraensayo, de 17 por ciento.

Análisis estadístico

Las diferencias entre el total de los grupos estudiados se evaluaron mediante análisis de varianza no paramétrica de Kruskal-Wallis, tomando como significativo un valor crítico superior a 7.815.¹⁴ La diferencia entre dos grupos se analizó mediante la prueba "U" de Mann-Whitney, que se consideró significativa cuando se obtuvo $p < 0.05$ (dos colas).¹⁵

Se consideró anormal un valor por arriba de 37 U/ml de acuerdo a lo establecido por del Villano y col.¹⁶ Se calculó la sensibilidad, especificidad y valor predictivo, tanto a este nivel como por arriba de 120 U/ml, donde se ha encontrado mayor utilidad diagnóstica para carcinoma pancreático.¹⁶ También, con base en la sensibilidad y especificidad, se diseñó una curva "ROC" (*Receiver operating characteristic*).¹⁷

Resultados

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

Al considerar los enfermos con neoplasias del ampulla de Vater y de las vías biliares conjuntamente con los de cáncer de páncreas (n=23) y compararlos con el resto de los pacientes con neoplasias digestivas no pancreáticas (n=12), se obtuvo $p < 0.006$.

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 anota en el cuadro I. La distribución de la sensibilidad y especificidad a diferentes niveles del CA 19-9 se muestra en la figura 2.

En el cuadro II se presentan 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 el cuadro III se anotan los resultados obtenidos para el diagnóstico de cáncer de páncreas contra el de neoplasias digestivas no pancreáticas, en tanto que en el cuadro IV se muestran los resultados en los casos de neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar (n=23), es decir, de páncreas, ampulla de Vater y vías biliares, contra el grupo de las enfermedades benignas (n=19). Además, se diseñó una curva "ROC" con la sensibilidad y especificidad obtenidas en diferentes puntos de corte (Figura 3 y Cuadro V).

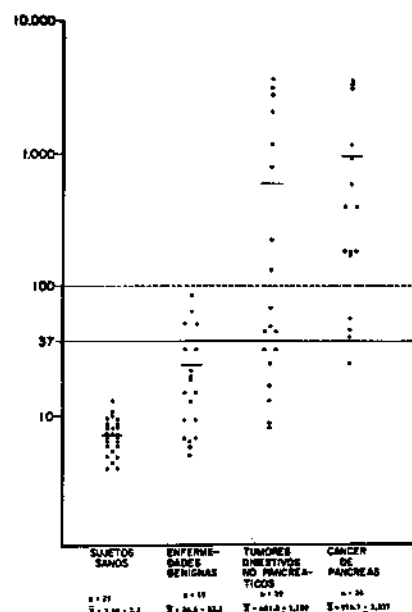


Figura 1. Resultados de concentración del antígeno CA 19-9. Diferencia significativa entre los grupos (análisis de varianza, $H=181.3$).

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

Cuadro I

Nivel CA 19-9 (U/ml)	S (%)	E (%)	VP + (%)	VP - (%)
≥ 37	94	58	48	96
≥ 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 controles a las enfermedades benignas pancreatobiliares y tumores digestivos no pancreáticos (n=38).

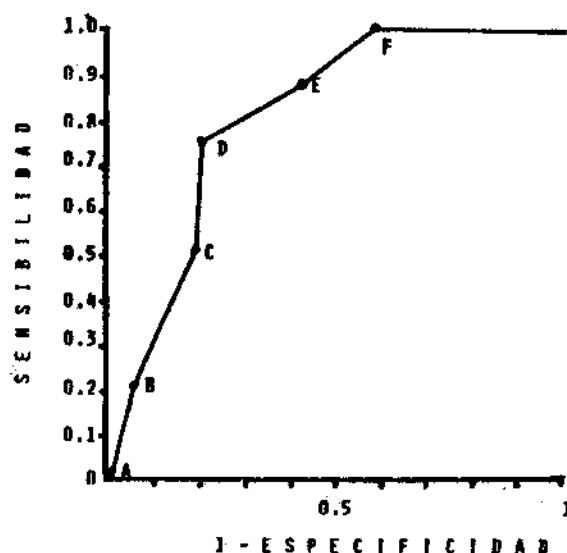


Figura 2. Curva "ROC" de distribución de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas contra los dos grupos controles de pacientes. (A ≥ 4000 U/ml; B ≥ 3000 U/ml; C ≥ 180 U/ml; D ≥ 120 U/ml; E ≥ 40 U/ml; F ≥ 20 U/ml.).

Cuadro II

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

Cáncer de páncreas y gastrointestinales (n=35) usando como control a las enfermedades benignas pancreatobiliares (n=19).

Cuadro III

Nivel CA 19-9 (U/ml)	S (%)	E (%)	VP + (%)	VP - (%)
≥ 37	94	37	56	87
≥ 120	75	56	60	73

Grupo de cáncer de páncreas (n=16) usando control al grupo de tumores digestivos no pancreáticos (n=19).

Cuadro IV

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

Cáncer de páncreas y con neoplasias de vías biliares y de ampulla de Vater (Encrucijada pancreatobiliar) (n=23) contra el grupo de enfermedades benignas como control (n=19).

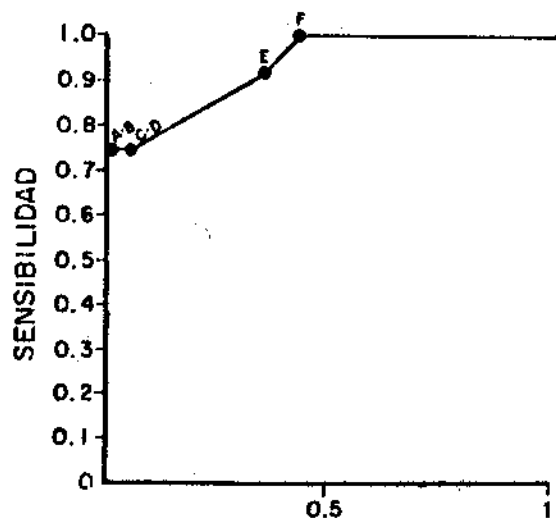


Figura 3. Curva "ROC" de distribución de sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de cáncer de páncreas y neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar, contra enfermedades benignas. Los niveles de corte de los valores de CA 19-9 se detallan en el cuadro V.

Cuadro 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 encrucijada pancreatobiliar (n=23) contra el grupo de enfermedades benignas de la misma encrucijada (n=19) con los que se diseñó la curva "ROC" (*Receiver operating characteristic*).

Discusión

Todos los sujetos sanos estuvieron debajo de la mitad del límite de referencia previamente establecido en la literatura.¹⁶ El grupo de cáncer de páncreas exhibió en promedio, los valores más elevados de CA 19-9 (Figura 1). Los niveles más altos correspondieron a tumores avanzados, lo cual está de acuerdo con lo recientemente descrito por Malesci y col,¹⁸ quienes observaron que el nivel de CA 19-9 en el suero aumentaba en relación directa al crecimiento tumoral. Sin embargo, se encontró un valor muy alto (970 U/ml) en un enfermo en estadio I, y uno bajo (54 U/ml) en

otro paciente en estadio IV; en este último posiblemente intervinieron 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, caso en el cual se ha informado niveles menores de este marcador tumoral.¹⁸

El CA 19-9 en suero mostró una alta sensibilidad pero muy baja especificidad (Cuadro I) para diferenciar el cáncer de páncreas de los controles constituidos por neoplasias gastrointestinales no pancreáticas (Figura 1). De acuerdo con estos hallazgos, valores superiores a 37 U/ml reflejarían con regular sensibilidad y especificidad, la existencia de un padecimiento maligno gastrointestinal (Cuadro II), pero no permitiría diferenciar al cáncer de páncreas de las otras neoplasias gastrointestinales (Cuadro III). Los niveles más elevados de CA 19-9 en este último grupo correspondieron a casos de neoplasias localizadas en el ampulla de Vater y de vías biliares (Figura 1), por lo que al agruparlas con las de páncreas como tumores de la encrucijada pancreatobiliar, la elevación de antígeno CA 19-9 resulta ser el caso en que la prueba tiene su mayor utilidad diagnóstica, al permitir diferenciar a estos enfermos de los pacientes con patología benigna originada en este mismo sitio (Cuadro IV y Figura 3).

La determinación del CA 19-9 en la sangre periférica no mostró ser útil para diagnosticar a los enfermos de cáncer de páncreas temprano, ya que en ellos se obtuvieron valores bajos, ni tampoco permitió diferenciarlos de tumores del ampulla de Vater y de vías biliares. Ambos aspectos son de gran utilidad terapéutica y pronóstica, ya que por un lado, la resección quirúrgica exhibe elevada morbilidad y mortalidad²⁰ y sólo se justifica en estadios tempranos de cáncer del páncreas; y, por otro lado, porque los casos de neoplasias de ampulla de Vater o de las vías biliares tienen el doble de supervivencia de lo encontrado en el cáncer de páncreas resecable en estudios comparativos.^{5,6}

El estudio fue diseñado originalmente para evaluar la utilidad del CA 19-9 del suero para el diagnóstico del cáncer de páncreas. Se encontró elevada sensibilidad, similar a lo informado antes,² y menor especificidad que la encontrada en la mayoría de los estudios de la literatura,²¹ probablemente por las características de los grupos controles, que en nuestro trabajo incluyeron pacientes con enfermedades benignas y malignas. Sin embargo, los resultados más interesantes son haber encontrado 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 especificidad de 100 por ciento se establece el diagnóstico cuando se encuentran valores por arriba de 100 U/ml (Cuadro V).

Poder establecer la naturaleza benigna o maligna de un padecimiento constituye un paso crucial en el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de los enfermos, por lo que los resultados obtenidos en esta serie representan un avance en el estudio diagnóstico de las enfermedades de la encrucijada pancreatobiliar.

Referencias

1. Levin DL, Connelly RR, Devesa SS. Demographic characteristics of cancer of the pancreas: Mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981; 47: 1456-1468.
2. Villalobos JJ, Anzueto E, Rodríguez L y col. Octavo informe del Grupo de Estudios sobre Cancer del Aparato Digestivo. *Rev. Gastroenterol. (Méx)* 1987; 52: 21-27.
3. Go VLW, Taylor WF, Dimagno EP. Effort at early diagnosis of pancreatic cancer: The Mayo Clinic experience. *Cancer* 1981; 47: 1698-1703.
4. Gordis L, Gold EB. Epidemiology and etiology of pancreatic cancer. En: Go VLW, Gardner JD, Brooks FP, Lebenthal E, Dimagno EP, Scheele GA, ed. *The endocrine pancreas*. New York: Raven Press, 1986: 621.
5. Jones BA, Langer B, Taylor BR, Girotti M. Periapillary tumors: which ones should be resected? *Am J Surg* 1985; 149: 46-52.
6. Kellum J, Clark J, Miller HR. Pancreatoduodenectomy for resectable malignant periampullary tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 157: 363-366.
7. Tsuchiya R, Noda T, Harada N y col. Collective reviews of small carcinomas of the pancreas. *Ann Surg* 1986; 203: 77-81.
8. Moossa AR, Levin B. The diagnosis of "early" pancreatic cancer: The University of Chicago experience. *Cancer* 1981; 47: 1688-1697.
9. Robles-Díaz G, Díaz-Sánchez V, Méndez JP, Altamirano A, Wolpert E. Low serum testosterone/dihydrotestosterone ratio in patients with pancreatic carcinoma. *Pancreas* 1987; 2: 684-687.
10. Safi F, Roscher R, Schenluhn R, 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* 1997; 2: 398-403.
11. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Fuhrer P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Mol Genet* 1979; 5: 957-972.
12. Baglund C, Roberts PJ, Kuusela P, Sheinin TM, Makela O, Jalanko H. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumor marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 197-202.
13. American Joint Committee on Cancer. Manual for Staging of Cancer. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1983.
14. Kruskal WH. A non parametric test of the several sample problem. *Ann Math Statist* 1952; 23: 525-540.
15. Siegel S. La prueba "U" de Mann-Whitney. En: Siegel S. *Estadística no paramétrica*. México: Ed. Trillas, 1985: 143-145.
16. Del Villano BC, Brennan S, Brock P y col. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. *Clin. Chem* 1983; 29: 549-552.
17. Feinstein AR. Receiver-operating-characteristic (ROC) curves. En: Feinstein AR, ed. *Clinical epidemiology*. Philadelphia: WB Saunders Co. 1985: 601-609.
18. Malesci A, Tommasini M, Bonato C y col. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1987; 92: 60-67.
19. Itzkowitz SH, Kim YS. New carbohydrate tumor markers. *Gastroenterology* 1986; 90: 491-494.

20. Shapiro TM. Adenocarcinoma of the pancreas: A statistical analysis of biliary bypass vs Whipple resection in good risk patients. *Ann Surg* 1975; 182: 715-721.
21. Steinberg W, Gelfand R, Anderson K y col. Comparison of the sensibility and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90: 343-349.

COMENTARIO OFICIAL

ENRIQUE WOLPERT*

El diagnóstico temprano del cáncer de páncreas y de neoplasias de la encrucijada pancreatobiliar representa un reto formidable para el médico quien tiene la obligación de instituir el tratamiento adecuado antes de que el tumor primario produzca metástasis en sitios distantes. En estas condiciones, y sólo en estas condiciones, es posible obtener una supervivencia a cinco años superior a 30 por ciento. Desafortunadamente el pronóstico de las neoplasias malignas del páncreas es extraordinariamente pobre, con una supervivencia inferior a cinco por ciento en dos años, una vez que se establece el diagnóstico. Esto se debe, en parte, a la falta de métodos diagnósticos que permitan detectar en forma temprana el tumor. Si a esto se agrega que la frecuencia del cáncer pancreático ha aumentado en los últimos años, se refuerza la necesidad de investigar nuevos métodos de diagnóstico.

En los últimos años, Robles y sus colaboradores, en la Clínica de Páncreas del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", han publicado los resultados de estudios de investigación que les permite confirmar, por ejemplo, que la relación de testosterona/dihidrotestosterona constituye un marcador útil en el diagnóstico temprano de cáncer de páncreas en el varón, estudios que, por otra parte, han sido confirmados por otros autores.

En esta ocasión Robles nos presenta los resultados de su trabajo, en donde un marcador biológico, el antígeno CA 19-9, permite distinguir aquellos sujetos con cáncer de páncreas y de la encrucijada pancreatobiliar, de pacientes con padecimientos inflamatorios, no tumorales, de estos mismos órganos. Estos resultados son alentadores y obligan a continuar la búsqueda de marcadores bioquímicos, que en su futuro tendrán que ser dirigidos a la detección temprana del cáncer de páncreas, no solamente

* Académico numerario. Subsecretario de Servicios de Salud. Secretaría de Salud.

en varones en quienes la frecuencia es mayor, sino que también en mujeres, en quienes por una parte la frecuencia de cáncer de páncreas no es despreciable y por otra, la frecuencia de cáncer de las vías biliares extrahepáticas es superior a la del varón.

En relación con la determinación del antígeno CA 19-9 en el laboratorio, Robles y su grupo deberán de hacer los esfuerzos necesarios para disminuir el coeficiente de variación intraensayo, que en el momento actual es de 17 por ciento. Otra limitante de la prueba consiste en que en tumores malignos pobremente diferenciados, en los que la necesidad de realizar un diagnóstico temprano es mayor, dada la agresividad en su comportamiento, el antígeno CA 19-9 en el suero se eleva, pero en menor proporción, que en tumores bien diferenciados.

Los esfuerzos de Robles y sus colaboradores se traducen en la aplicación práctica de sus investigaciones, ya que demuestran que dos marcadores serológicos, la relación de testosterona/dihidrotestosterona y el antígeno CA 19-9, permiten la detección temprana del cáncer de páncreas. Estoy seguro que la continuidad en esta línea de investigación dará más frutos, y me congratulo en haber sido designado por nuestra Corporación para comentar el trabajo de ingreso del doctor Guillermo Robles Díaz, a quien le doy la más cordial bienvenida entre nosotros, y lo exhorto a seguir trabajando con la misma intensidad y eficiencia. Estoy seguro que su activa participación en labores académicas contribuirán a seguir manteniendo el alto prestigio nacional e internacional de la Academia Nacional de Medicina.



En 1890, Behring demostró que el suero de los animales vacunados contra la difteria podía hacer refractarios a esta enfermedad a otros animales. La ilustración muestra la obtención de antitoxina de un caballo. Los bacteriólogos Roux y Yersin descubrieron la toxina diftérica en el Instituto Pasteur, entre 1888 y 1890.