

Invest. Medicoquir 2020 (septiembre-diciembre); 12 (3)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del Ca 19-9 y CA-125 en el diagnóstico de las estenosis malignas de vías biliares

Usefulness of Ca 19-9 and CA-125 in the diagnosis of malignant bile duct stenosis

Lisset Barroso Márquez^I, Lissette Chao González^I, Yunia Tusen Toledo^I, Marcia Samada Suarez^I, Sheila Moret Vara^I, Harlim Rodríguez Rodríguez^{II}, Teresita Pérez González^{II}

I Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas. Cuba

II Hospital General Docente "Iván Portuondo", San Antonio de los Baños. Artemisa-Cuba

RESUMEN

Introducción. Las estenosis de vías biliares incluyen un amplio espectro de enfermedades benignas o malignas hepatobilio pancreáticas; en ocasiones es complejo determinar la etiología benigna o maligna de estas lesiones por lo cual es necesario utilizar métodos eficaces y poco invasivos como los biomarcadores moleculares. **Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo de validación diagnóstica en 50 pacientes con diagnóstico de estenosis de la vía biliar por colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el período de un año, las variables principales del estudio fueron tipo de estenosis biliar, estudio citológico de la estenosis biliar y biomarcadores moleculares (CA-19,9; CA-125). **Resultados.** Predominó el sexo masculino en 60 % de los pacientes. La media de

edad fue de 64,7 años. El 80 %de los pacientes presentó estenosis de aspecto maligno de la vía biliar en la CPRE y el 20 %de aspecto benigna; más del 50 % de las estenosis malignas presentaron marcadores tumorales elevados y citología positiva. **Conclusiones:** Los marcadores tumorales CA 19-9 y CA-125 son útiles para el diagnóstico de las estenosis malignas de la vía biliar.

Palabras clave: estenosis biliar maligna, biomarcadores moleculares(CA-19,9; CA-125).

ABSTRACT

Introduction. Bile duct stenosis includes a broad spectrum of benign or malignant pancreatic hepatobiliary diseases; Sometimes it is complex to determine the benign or malignant aetiology of these lesions, which is why it is necessary to use effective and non-invasive methods such as smolecular biomarkers. **Methods.** A prospective diagnostic validation study was performed in 50 patients diagnosed with bile duct stenosis by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) in the period of one year, the main variables of the study were type of biliary stenosis, cytological study of biliary stenosis. and molecular biomarkers (CA-19.9; CA-125). **Results.** Male sex predominated in 60% of patients. The mean age was 64.7 years. 80% of the patients presented malignant-looking stenosis of the bile duct in ERCP and 20% benign-looking; more than 50% of the malignant stenosis presented high tumor markers and positive cytology. **Conclusions.**Tumor markers CA 19-9 and CA-125 are useful for the diagnosis of malignant bile duct strictures.

Key words: malignant biliary stenosis, molecular biomarkers (CA-19.9; CA-125).

INTRODUCCIÓN

La estenosis biliar es un estrechamiento de un segmento focal de la vía biliar de etiología benigna o maligna. Entre los factores etiológicos se encuentran las causas congénitas, inflamatorias, infecciosas, autoinmunes, neoplásicas, isquémicas o iatrogénicas. El diagnóstico diferencial constituye un desafío para el médico tratante, por la ausencia de características clínicas e imagenológicas

específicas. Dentro de las lesiones benignas más frecuentes se encuentran las lesiones iatrogénicas de vías biliares y dentro de las malignas, los tumores del tercio distal del colédoco y periampulares.¹

La evaluación clínica y los exámenes complementarios, tanto humorales como imagenológicos, son indispensables para establecer el diagnóstico definitivo.

Dentro de los estudios humorales se encuentran la cuantificación de marcadores tumorales que son sustancias producidas o inducidas por la célula neoplásica que reflejan su crecimiento o actividad y que permiten conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno.²

Los marcadores tumorales como el CA 19-9, CA 125 y CEA pueden encontrarse elevados en los pacientes con estenosis malignas, aunque no son específicos de esta entidad.

En relación a los estudios imagenológicos, se plantea que la colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE) ha perdido protagonismo frente a la colangioresonancia en el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares, pero la primera, continúa siendo el estudio de elección para la obtención de la muestra anatomopatológica y la terapéutica.³

La sensibilidad de la citología convencional por cepillado de la vía biliar es solo de 20-43% y con la introducción del análisis genómico mediante hibridación fluorescente in situ (FISH, del inglés *fluorescent in situ hybridation*) ha aumentado su sensibilidad, pero el diagnóstico continúa siendo limitado.^{2,4}

En Cuba, los métodos diagnósticos disponibles son insuficientes para realizar una detección temprana y certera de los tumores de vías biliares, son pocas las publicaciones realizadas relacionadas con el tema, por lo cual esta investigación tuvo como objetivo determinar la utilidad del CA 19-9 y CA-125 en el diagnóstico de las estenosis malignas de vías biliares.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo de validación diagnóstica a un grupo de pacientes con estenosis de la vía biliar diagnosticada por CPRE, en el periodo comprendido entre octubre 2018 y enero de 2019. La muestra quedó constituida por 50 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión: mayores de 18 años de edad de ambos sexos, con diagnóstico imagenológico de estenosis biliar. Se excluyeron a los pacientes con estenosis anastomótica postrasplante hepático o posterior a otras intervenciones quirúrgicas, ya los que no presentaron conformidad para participar en la investigación.

El estudio endoscópico con citología de la estenosis biliar fue realizado por endoscopistas entrenados en dicho proceder.

La determinación de los valores en sangre del CA 19-9 y CA 125 se realizó en todos los pacientes posterior a la CPRE.

Las principales variables del estudio fueron:

- Tipos de estenosis biliar: disminución de la luz de la vía biliar por causa extraluminal, intraluminal o de la pared biliar. Se clasificó en benigna o maligna. (5)
- CA 19-9: se clasificó en positivo o negativo. VR: >100 U/ml (3)
- CA-125: se clasificó en positivo o negativo. VR: >35U/ml (3)
- Citología: se clasificó en positiva o negativa, teniendo en cuenta la presencia o no de células neoplásicas.

Los datos fueron procesados por el paquete estadístico SPSS. Versión 25.0 sobre Windows. Se utilizaron medidas descriptivas de resumen (porcentajes, medias y desviaciones estándar de acuerdo al tipo de variable). Para analizar la relación entre las variables se utilizó el test de Mc Nemar, denotando las diferencias como significativas cuando $p < 0,05$. Para validar el test diagnóstico se calculó sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, y los intervalos de confianza del 95%. Se tomó como método de referencia la citología convencional de la vía biliar.

En la realización de este estudio se respetaron las bases éticas de las investigaciones en seres humanos correspondientes con la Declaración de Helsinki.⁶

De los 50 pacientes, 30 (60,0 %) fueron del sexo masculino y 20 (40,0 %) del femenino. La edad media fue de 64,4 años, con edad mínima de 30 y máximo de 84 años.

RESULTADOS.

En la figura 1 se muestra el comportamiento de las estenosis de la vía biliar, según el resultado de la CPRE. De los 50 pacientes, 40 (80%) presentaron estenosis de la vía biliar de aspecto maligno.

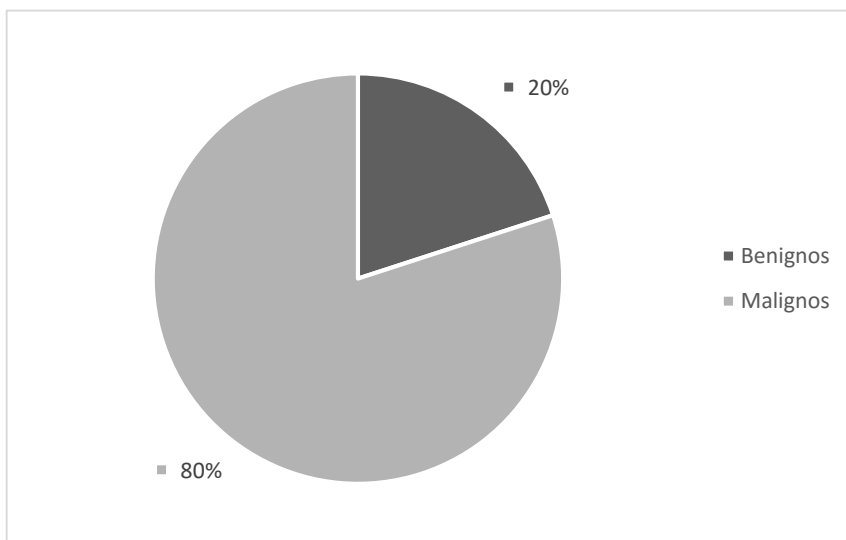


Figura 1. Comportamiento de las estenosis biliares según resultado de la CPRE

La tabla 1 describe la relación entre el tipo de estenosis biliar y la citología. De los 50 pacientes evaluados, 10 presentaron una estenosis biliar benigna por CPRE, de ellos 9 pacientes (90 %) con citología negativa y solo un paciente positivo para EBM. De los que presentaron estenosis de aspecto maligno, el resultado de la

citología fue positiva en 30 (75 %) y negativa en 10 (25 %), con asociación significativa entre ambos grupos ($p = 0,01$).

Tabla 1. Relación entre tipo de estenosis biliar y resultado de citología.

Estenosis Biliar	Citología			
	Positiva		Negativa	
	n	%	n	%
Benigna n=10	1	10	9	90
Maligna n=40	30	75	10	25
Total n=50	31	62	19	38

$p = 0,01$

De los 26 pacientes con CA 19-9 positivo, 20 (76,9 %) presentaron citología positiva para estenosis maligna de la vía biliar y seis (23,1 %) negativa. El CA 19-9 fue negativo en 24 pacientes, de ellos 11 (45,8 %) presentaron citología positiva y 13 (54,2 %) negativa, ($p = 0,04$). Tabla 2.

El CA 19-9 en el diagnóstico de las estenosis biliares malignas tuvo una sensibilidad de 64,55 %, especificidad de 68,42 %, valor predictivo positivo (VPP) de 76,92 % y valor predictivo negativo (VPN) de 54,17 %.

Tabla 2. Relación entre CA19-9 y la citología de vía biliar.

CA19-9	Citología			
	Positiva		Negativa	
	n	%	n	%
Positivo n=26	20	76.9	6	23.1
Negativo n=24	11	45.8	13	54.2
Total n=50	31	62	19	38

p =0,04

Sensibilidad: 64,55 % IC (46,06 –82,97)

Especificidad: 68,42 % IC (44,89– 91,95)

Valor predictivo positivo: 76,92 % IC (58,81 – 95,04)

Valor predictivo negativo: 54,17 % IC (32,15 – 76,18)

Los resultados expuestos en la tabla 3 describen la relación entre el CA-125 y la citología. En 17 pacientes fue positivo el CA-125; de ellos 12(70,5 %) tuvieron una citología positiva para estenosis maligna y cinco (29,4%) pacientes presentaron citología negativa. Treinta y tres pacientes presentaron un CA-125 negativo, 19 (57,8 %) con citología positiva y 14 (42,2 %) negativa.

La sensibilidad del CA- 125 como predictor de estenosis maligna de la vía biliar fue de 35,48 %, especificidad de 89,47 %, valor predictivo positivo (VPP) de 84,62 % y valor predictivo negativo (VPN) de 45,95 %.

Tabla 3. Relación entre CA 125 y citología

CA 125	Citología			
	Positiva		Negativa	
	n	%	n	%
Positivo n= 17	12	70.5	5	29.4
Negativo n= 33	19	57.8	14	42.2
Total n=50	31	62	19	38

p =0,540

Sensibilidad: 35,48% IC (17,03–53,94)

Especificidad: 89,47% IC (73,04– 100)

Valor predictivo positivo: 84,62 % IC (61,16 – 100)

Valor predictivo negativo: 45,95% IC (28,54 – 63,36)

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de las estenosis biliares es difícil y está basado fundamentalmente en estudios imagenológicos e histológicos. La etiología es variable y depende de la localización de la lesión. Las estenosis del hilio hepático, con mayor frecuencia obedecen a colangiocarcinoma primario y las distales se relacionan con adenocarcinoma de páncreas y ampuloma.^{4,7}

En este estudio se diagnosticó estenosis maligna en más de la mitad de los pacientes y la causa más frecuente de ellas fue el colangiocarcinoma extrahepático.

Los resultados descritos en esta investigación coinciden con los obtenidos por Koshitani y col en el 2019, que reportan al colangiocarcinoma como la etiología más frecuente de estenosis biliar.⁸

En un estudio realizado en Corea donde se evaluaron 117 pacientes con estenosis biliar maligna, 75 fueron colangiocarcinomas y 28 adenocarcinoma de páncreas.⁹

La relación entre el tipo de estenosis biliar y la citología se comportó de forma significativa en esta investigación, existen pocos estudios que relacionan el resultado de la citología y el aspecto endoscópico de la estenosis biliar por CPRE. Se describen características radiológicas que sugieren malignidad, dentro de ellas se encuentran la irregularidad y longitud de la estenosis biliar, y el signo de doble conducto.^{10,12}

La CPRE es la prueba de oro para el diagnóstico y tratamiento de esta entidad, no solo permite la identificación de la localización, extensión y tipo de estenosis biliar; sino también realizar estudio histológico y terapéutica endoscópica.^{10,11}

Se reporta que la citología convencional tiene una sensibilidad entre el 23%-56% y una especificidad del 95% para el diagnóstico de EBM. La introducción del análisis genómico mediante hibridación fluorescente *in situ* (FISH) ha aumentado su sensibilidad a un 43-68% aunque continúa siendo limitado.^{2,4,12,13}

La baja sensibilidad del estudio citológico pudiera estar relacionado con la experiencia y habilidad del médico tratante, el patólogo y la modalidad histológica

de la lesión. Los factores que contribuyen al diagnóstico son las características del tumor, preparación e interpretación de la citología y la técnica durante la CPRE. ¹

A pesar de ello el diagnóstico definitivo no siempre es posible. Se describen un grupo de estenosis biliar que son consideradas indeterminadas cuando la evaluación radiológica y la CPRE con estudio citológico no son concluyentes. En esos casos se requieren de otros exámenes como la colangiografía peroral. ^{14,15}

No existe un marcador tumoral específico para el diagnóstico diferencial de las estenosis de vías biliares. Se plantea en la literatura que el CA 19-9, CA-125 y el CEA tienen un valor limitado en el diagnóstico, siendo el primero el más sensible y específico. ¹⁶

El antígeno de carbohidrato 19-9 es un marcador tumoral que se ha utilizado para el diagnóstico y el pronóstico de las enfermedades biliopancreáticas, particularmente el colangiocarcinoma y el adenocarcinoma de páncreas. Se conoce que sus valores pueden estar elevados en pacientes con estenosis benignas de vías biliares por lo cual algunos autores sugieren repetir el análisis después del drenaje de la vía biliar, otros plantean que no existen diferencias significativas en los niveles promedios de CA 19-9 después del tratamiento endoscópico. ^{17, 18}

Por el contrario, un estudio reciente concluye que en los pacientes en los que descienden los niveles después del drenaje biliar tienen más probabilidad de indicar una condición benigna que un proceso maligno. ¹⁸

En este trabajo se analizó la relación entre CA 19-9 y la citología; así como la utilidad del mismo para el diagnóstico de las estenosis maligna. Los resultados de esta investigación coinciden con los expuestos por Medina y col que plantean que un CA >60 U/ml presenta una sensibilidad de un 64,4% y una especificidad del 56,7% cuando es comparado con patología biliar benigna. ¹⁷

En este mismo trabajo el autor evidencia que el 100% de los pacientes con enfermedad maligna de la vía biliar presentaron niveles de CA 19-9 por encima de los valores normales (>37UI/L), resultados que no coinciden con los reportados en

la presente investigación, probablemente por los valores de corte utilizados en este estudio. ¹⁷

Young y col en unapublicación realizada en el 2019, identifican al CA 19-9 como un predictor independiente de estenosis maligna, lo cual sugiere que es útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con estenosis indeterminada. ¹⁹

El CA-125 es una proteína codificada por el gen MUC16 que generalmente se utiliza como marcador tumoral para el cáncer de ovario, pero se ha demostrado que aumenta en los pacientes con enfermedades malignas biliopancreáticas. ²⁰

Al analizar el comportamiento de este marcador tumoral, pudimos observar que presentó una baja sensibilidad con una especificidad cercana al 90%. Estos resultados coinciden parcialmente con lo reportado en la literatura, Wang y col en el 2014, reportaron una sensibilidad del 45% con una especificidad del 96%.²¹

Existen estudios que avalan que los niveles preoperatorios de CA-125 son útiles para predecir la resecabilidad de tumores malignos de la vía biliar como el colangiocarcinoma, con mayor especificidad comparado con el CA 19-9 y el CEA. ^{20, 21}

CONCLUSIONES.

Los marcadores tumorales CA 19-9 y CA-125 son útiles para el diagnóstico de las estenosis malignas de vías biliares. El CA-125 aunque tuvo una baja sensibilidad presentó mayor especificidad para el diagnóstico, probablemente relacionado con los valores de corte utilizados para el CA 19-9.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moya-Sánchez.E y col. Claves para el diagnóstico diferencial de las estenosis biliares, cómo nos pueden ayudar las técnicas de imagen?.RAPD ON LINE. Noviembre 2017; 40(6).

2. Nakanuma Y, Sato Y, Harada K, Sasaki M, Xu J, Ikeda H. Pathological classification of intrahepatic cholangiocarcinoma based on a new concept. *World J Hepatol.* 2010; 2(12):419-27.
3. Castrillón G y Gómez D. Obstrucción maligna de la vía biliar: hallazgos imagenológicos usuales y recientes. *Rev. Colomb. Radiol.* 2015;26(4):4317-27.
4. Navaneethan U, Njei B, Lourdasamy V, Konjeti R, Vargo J and Parsi M. Comparative effectiveness of biliary brush cytology and intraductal biopsy for detection of malignant biliary strictures: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2015. January; 81(1): 168–176.
5. Hernán Z. y col. Experiencia con la colangiografía retrógrada endoscópica como procedimiento diagnóstico y terapéutico. *Rev. Soc. Perú. Med. Interna.* 2006;19(2):37-46.
6. Declaración de Helsinki
7. Domper M, Simón M. Tratamiento endoscópico de la estenosis maligna de la vía biliar. Puesta al día y puntos más relevantes para la práctica clínica habitual. *Rev Esp Enferm Dig* 2016;108(9):568-75.
8. Koshitani T, Nakagawa S, Konaka Y, Nakano K, Fuki S, Itoh Y. Endoscopic deployment of multiple (≥ 3) metal stents for unresectable malignant hilar biliary strictures. *Endoscopy International.* 2019; 07: 672–77.
9. June S, Suk Y, Geun M, Hyub S, Shin† E, Hwang J. Triple-Tissue Sampling during Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography Increases the Overall Diagnostic Sensitivity for Cholangiocarcinoma. *Gut and Liver.* 2014 November;8(6): 669-73.
- Hyun L et al. Diagnosis of malignant biliary stricture: More is Better. *Clin Endosc.* 2018 Mar; 51(2):115-17.
10. Fairchild A y col. Appropriateness criteria radiologic management of biliary obstruction. *Journal of the American College of Radiology.* 2019 May;16(5):196-213.
11. Reza M et al. Diagnosis of malignant biliary strictures: Conventional or negative pressure brush cytology?.

12. Kato M, et al. Peroral Cholangioscopy-Guided Forceps Biopsy and Endoscopic Scraper for the Diagnosis of Indeterminate Extrahepatic Biliary Stricture. *J. Clin. Med.* 2019; 8, 873; doi:10.3390/jcm8060873.
13. Bowlus CL, Olson KA, Gershwin ME. Evaluation of indeterminate biliary strictures. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:28-37.
14. Navaneethan U, Hasan M, Lourdasamy V, Njei B, Varadarajulu S, Hawes R. Single-operator cholangioscopy and targeted biopsies in the diagnosis of indeterminate biliary strictures: a systematic review. *Gastrointest Endosc.* 2015 October; 82(4): 608–14.
15. Mino G, Naranjo A. Colangiocarcinoma extrahepático. Dificultades diagnósticas y opciones terapéuticas. *Gastroenterología y Hepatología.* 2000. 23(5):240-249.
16. Medina G y col. Factores ictericia obstructiva benigna y maligna: utilidad del CA 19-9. *Rev Gen* 2016;70(2):54-60
17. Tsen A et al. Dilemma of elevated CA 19-9 in biliary pathology. *Pancreatol* 2018;18:862-867.
18. Ji Y, Joo T. Factors associated with malignant biliary strictures in patients with atypical or suspicious cells on brush cytology. *Clin. Endosc.* 2019;52:168-174
19. Fang T, Wang H, Wang Y, Lin X. Clinical Significance of preoperative serum CEA, CA 125 and CA 19-9 levels in predicting the resectability of cholangiocarcinoma. *Disease markers.* 2019.
20. Wang W et al. Combined serum CA 19-9 and miR-27a-3p in peripheral blood mononuclear cells to diagnose pancreatic cancer. *Cancer. Prev. Res.* 2013;6(4):331-8.

Recibido: 12 de marzo de 2020

Aceptado: 30 de marzo de 2020

Lisset Barroso Márquez: Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, calle 16 y 11 B, La Habana. Cuba.

Correo electrónico. sheyla@infomed.sld.cu