

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES  
SÉRICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER PRIMARIO  
O METASTÁSICO A HÍGADO**

**MARTHA LILIANA ALARCÓN TARAZONA**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA  
BUCARAMANGA**

**2018**

**RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES  
SÉRICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER PRIMARIO  
O METASTÁSICO A HÍGADO**

**MARTHA LILIANA ALARCÓN TARAZONA**

**Trabajo de grado para optar por el título de  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

Director

**Jesús Solier Insuasty Enríquez**

Médico Internista - Oncólogo clínico

**Semillero de investigación Grupo GERMINA UIS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA**

**BUCARAMANGA**

**2018**

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios y mi familia que son la base de mi formación profesional, gracias por su incondicionalidad y nunca dejar de creer en mí.

A mis compañeros junto a los que crecí profesionalmente e hicieron los días más a menos.

A mis profesores por cada una de sus enseñanzas y su aporte a mi formación, especialmente al Dr. Jesús Insuasty a quien le debo mi más sincero agradecimiento y admiración.

A mi alma mater que me dio la oportunidad y brindo las herramientas necesarias para formarme como especialista de esta prestigiosa universidad.

## TABLA DE CONTENIDO

|                               | <b>Pág.</b> |
|-------------------------------|-------------|
| INTRODUCCIÓN                  | 13          |
| 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN  | 15          |
| 2. HIPÓTESIS                  | 16          |
| 3. OBJETIVOS                  | 17          |
| 3.1 OBJETIVO GENERAL          | 17          |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS     | 17          |
| 4. JUSTIFICACIÓN              | 18          |
| 5. MARCO TEORICO              | 19          |
| 6. METODOLOGÍA                | 22          |
| 7. VARIABLES                  | 26          |
| 8. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS | 29          |
| 8.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO      | 29          |
| 9. CONSIDERACIONES ÉTICAS     | 30          |
| 10. RESULTADOS                | 31          |
| 11. DISCUSIÓN                 | 40          |

|                            |    |
|----------------------------|----|
| 12. CONCLUSION             | 44 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 45 |
| BIBLIOGRAFÍA               | 47 |
| ANEXOS                     | 50 |

## LISTADO DE FIGURAS

|                                                            | <b>Pág.</b> |
|------------------------------------------------------------|-------------|
| Figura 1. Diseño del estudio                               | 22          |
| Figura 2. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio. | 31          |
| Figura 3. Área bajo la curva ROC de ACE                    | 35          |
| Figura 4. Área bajo la curva ROC de AFP                    | 36          |
| Figura 5. Área bajo la curva ROC de CA 19-9                | 37          |
| Figura 6. Área bajo la curva ROC de CA 125                 | 38          |
| Figura 7. Área bajo la curva ROC de PSA                    | 39          |

## LISTADO DE TABLAS

|                                                                      | <b>Pág.</b> |
|----------------------------------------------------------------------|-------------|
| Tabla 1. Características de la población                             | 32          |
| Tabla 2. Valores de los marcadores tumorales entre casos y controles | 33          |
| Tabla 3. Indicadores de Rendimiento para ACE (IC95%)                 | 35          |
| Tabla 4. Indicadores de rendimiento para AFP (IC95%)                 | 36          |
| Tabla 5. Indicadores de rendimiento para CA 19-9 (IC95%)             | 37          |
| Tabla 6. Indicadores de rendimiento para CA 125 (IC95%)              | 38          |
| Tabla 7. Indicadores de rendimiento para PSA (IC95%)                 | 39          |

## LISTADO DE ANEXOS

|                                                                                      | <b>Pág.</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Anexo A. Instrumento de Recolección de Datos                                         | 50          |
| Anexo B. Instructivo para el Diligenciamiento de la Encuesta de Recolección de Datos | 51          |

## RESUMEN

**TITULO:** RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER PRIMARIO O METASTÁSICO A HÍGADO.\*

**AUTOR:** Martha Liliana Alarcón Tarazona.\*\*

**PALABRAS CLAVE:** Marcadores tumorales, séricos sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado.

### DESCRIPCIÓN:

**Introducción:** En el mundo existen 14 millones de casos nuevos de cáncer anuales, los pacientes consultan por síntomas no específicos y el diagnóstico diferencial inicial es costoso, dentro de las herramientas disponibles se encuentran los marcadores tumorales, en la actualidad no existe uno ideal y su utilidad continúa siendo controvertida, sin embargo, ante la sospecha de cáncer siempre se piensa en éstos como ayuda orientadora; buscamos evaluar el rendimiento diagnóstico de los marcadores tumorales en el enfoque de los pacientes con cáncer primario o metastásico a hígado.

**Materiales y métodos:** se diseñó un estudio de tecnología diagnóstica de tipo casos y controles. Se incluyeron pacientes con sospecha de patología neoplásica a los cuales se les realizaron marcadores tumorales y fueron llevados a biopsia hepática, tomando como casos aquellos con diagnóstico histopatológico de cáncer y controles pacientes con histopatología benigna, se incluyeron 59 casos y 59 controles, se realizó un análisis descriptivo, se calcularon indicadores de rendimiento diagnóstico y se realizaron curvas ROC para evaluar la capacidad discriminativa de cada marcador tumoral.

**Resultados:** se encontraron diferencias en los valores promedio para cada marcador tumoral; sin embargo, solo se evidenció significancia estadística para el valor de CA 19-9, Solo se encontró capacidad discriminativa entre tumor maligno vs benigno para el CA 19-9 y es posible plantear un valor de corte propio de 17.6 U/ml, para el cual se obtiene una sensibilidad del 69.5%, especificidad del 91.6%, likelihood ratio (LR) positivo de 8.32, LR negativo de 0.33 y capacidad de sugerir tumor maligno del 77.1%.

**Conclusiones:** los marcadores tumorales usados en el enfoque clínico, en conjunto con otros métodos no muestran utilidad para enfocar un diagnóstico en tumores primarios o metastásicos al hígado. Se debe racionalizar este recurso puesto que aumenta costos innecesarios y generan confusión tanto para el médico como para el paciente.

---

\* Trabajo de grado

\*\* Facultad de Salud. Departamento de Medicina Interna. Especialización en Medicina Interna.  
Director: Jesús Solier Insuasty Enríquez

## ABSTRACT

**TITLE:** DIAGNOSTIC PERFORMANCE OF SERUM TUMOR MARKERS IN PATIENTS WITH CLINICAL SUSPICION OF PRIMARY OR METASTATIC LIVER CANCER.\*

**AUTHOR:** Martha Liliana Alarcón Tarazona\*\*

**KEYWORDS:** Serum tumor markers, Clinical suspicion of primary or metastatic liver cancer.

### DESCRIPTION:

**Introduction:** In the world there are 14 million new cases of cancer annually, the patients consult with nonspecific symptoms, and the differential diagnosis is expensive. Within the available tools we count with the tumor markers, currently does not exist an ideal one, and its utility still being controversial. However, on suspicion of cancer, physicians use them as diagnostic aids; we seek to evaluate the diagnostic performance of tumor markers in the approach of patients with primary or metastatic liver cancer.

**Materials and methods:** A diagnostic technology study of cases and controls type was designed. Patients with suspected neoplastic disease who underwent tumor markers and that were taken to a liver biopsy were included, taking as cases those with histopathologic diagnosis of cancer and controls patients with benign pathology. 59 cases and 59 controls were included, and a descriptive analysis was performed. Diagnostic performance indicators were calculated and also ROC curves to evaluate discriminative capacity were performed.

**Results:** Differences in the average values for each tumor marker were found; however, only statistical significance was shown for the value of CA 19-9. Discriminative capacity between malign tumor vs benign was only found for the CA 19-9, and it is possible to put a cut value in 17.6 U/mL, with a sensitivity of 69.5% and specificity of 91.6%, positive likelihood ratio (LR) of 8.32, negative LR of 0.33 and capacity to suggest malignant tumor of 77.1%.

**Conclusions:** Tumor markers in the clinical approach used with another methods do not evidence utility to approach a diagnosis in primary or metastatic liver cancer. This resource should be rationalized, to avoid unnecessary costs and cause confusion for the physicians and patients.

---

\* Graduation project

\*\* Faculty of Health. Department of Internal Medicine. Specialization in Internal Medicine. Director: Jesús Solier Insuasty Enríquez

## INTRODUCCIÓN

El cáncer continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo<sup>1</sup> con gran impacto tanto a nivel individual como colectivo por las características catastróficas y las grandes repercusiones sociales económicas y emocionales que conlleva su diagnóstico<sup>1,2</sup>. En Colombia el panorama no es más alentador en 2009 se registraron 32.815 defunciones por cáncer, que representaron 17% del total de defunciones,<sup>3</sup> es por esto que a nivel mundial y en nuestro país se ha despertado interés en formular acciones que busquen controlar esta patología y mejorar la calidad de vida con disminución en el impacto negativo a nivel económico y de desarrollo social.

Los marcadores séricos son una herramienta clínica ampliamente utilizada, ante todo como seguimiento en pacientes con cáncer diagnosticado por biopsia, salvo muy contadas ocasiones son útiles como método diagnóstico (ej. Hombres con lesiones metastásicas óseas y PSA elevado, mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional y beta-HCG elevada, masa hepática evidenciable por imágenes y alfa-fetoproteína elevada, lesiones en mediastino y retroperitoneo, con AFP y/o beta- HCG elevadas).

En la actualidad no existe un marcador tumoral sérico ideal y a pesar de sus ventajas siguen presentando varias limitaciones que restringen su uso, su utilidad como herramienta en el diagnóstico de la patología maligna continua siendo controversial y el panorama sobre el verdadero papel de los marcadores tumorales séricos es poco claro, sin embargo, es bien conocido, que en la práctica médica diaria y ante la sospecha diagnóstica de cáncer siempre se “echa mano” de marcadores tumorales séricos como ayuda orientadora; que solo logrará corroborarse con el diagnóstico histopatológico.

Se realizó un estudio de tecnología diagnóstica concurrente, retrolectivo, con muestreo del tipo casos y controles para evaluar el rendimiento diagnóstico de los marcadores tumorales séricos más frecuentemente solicitados en el enfoque diagnóstico de los pacientes con cáncer primario o metastásico a hígado (antes de obtener diagnóstico histopatológico).

## **1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el rendimiento diagnóstico de los marcadores tumorales séricos en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado?

## **2. HIPÓTESIS**

Un marcador tumoral sérico puede orientar al diagnóstico de los pacientes con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar los indicadores de rendimiento diagnóstico de alfafetoproteína (AFP), antígeno carbohidrato 19-9 (CA 19-9), antígeno carcinoembrionario (ACE), Ca 125 y antígeno prostático específico (PSA) en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer la sensibilidad, especificad, valor predictivo positivo (VVP), valor predictivo negativo (VPN) de los marcadores tumorales en pacientes con cáncer primario o metastásico de hígado al momento del diagnóstico.
- Describir las características de la población a estudio.

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

El uso de estas sustancias en el diagnóstico de la patología maligna continúa siendo controversial, ya que la mayoría de estas recomendaciones se basan en enfermedad oncológica a nivel locorregional. Pocos estudios han evaluado la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer localmente avanzado o metastásico y ningún estudio se ha centrado en buscar su utilidad diagnóstica en tumores primarios o metastásico de hígado

Como herramienta en el diagnóstico de la patología maligna continua siendo debatible de tal forma que encontramos en la literatura diversidad de posiciones sobre su verdadera utilidad para sugerir un diagnóstico de malignidad y es bien conocido, que en la práctica médica diaria ante la sospecha diagnóstica de cáncer siempre se piensa en los marcadores tumorales séricos como ayuda orientadora.

Este trabajo se diseñó para ofrecer evidencia en cuanto a si la realización de marcadores tumorales usados como ayuda al enfoque clínico diagnóstico en una población concertada de pacientes con lesiones hepáticas primarias o metastásicas a hígado, en conjunto con otros métodos (antes que la biopsia) muestran algún grado de utilidad para enfocar el diagnóstico definitivo diferenciando procesos malignos de benignos o por el contrario generan mayor confusión ante el reporte de falsos positivos o negativos. En caso de lograrse demostrar su utilidad en sugerir una posible etiología, podría reducir las pruebas diagnósticas inapropiadas, días de hospitalización, y la morbilidad asociada con las mismas.

## 5. MARCO TEORICO

El cáncer continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo<sup>1</sup> con gran impacto tanto a nivel individual como colectivo por las características catastróficas y las grandes repercusiones sociales económicas y emocionales que conlleva su diagnóstico, en 2012 hubo unos 14 millones de casos nuevos, 8.2 millones de muertes y 32.6 millones de personas que vivieron con cáncer (dentro de los 5 años del diagnóstico) en todo el mundo.<sup>2</sup> En Colombia el panorama no es más alentador en 2009 se registraron 32.815 defunciones por cáncer, que representaron 17% del total de defunciones<sup>3</sup>. Para el área metropolitana de Bucaramanga las tasas crudas de incidencia de cáncer (excepto piel) reportadas en el periodo 2000-2004 fueron 98.1 casos nuevos por 100.000 en hombres y 120 casos nuevos por 100.000 en mujeres.<sup>4</sup>

Se prevé que los casos anuales de cáncer aumentarán de 14 millones en 2012 a 22 millones en las próximas dos décadas a nivel mundial<sup>1</sup> y 80% de casos nuevos se atribuyen a países en vías de desarrollo<sup>3</sup>, es por esto, que a nivel mundial y en nuestro país se ha despertado interés en formular acciones que busquen controlar esta patología y mejorar la calidad de vida con disminución en el impacto negativo a nivel económico y de desarrollo social.

Los pacientes consultan con variedad de síntomas y signos no específicos como anorexia, síndrome de desgaste, fenómenos paraneoplásicos; finalmente pueden ser diagnosticados con patología benigna y no es infrecuente el diagnóstico final de cáncer avanzado. El diagnóstico diferencial es costoso y genera marcada ansiedad, en muchas ocasiones la supervivencia de estos pacientes con metástasis de primario desconocido es muy corta con un pobre pronóstico, pero en teoría el 20% de los pacientes tienen alta probabilidad de responder al manejo oncológico<sup>5</sup>, explicando el esfuerzo emprendido para llegar a un diagnóstico final y así poder dirigir el arsenal terapéutico.<sup>6, 7, 8.</sup>

Una herramienta disponible en el abordaje de los pacientes con cáncer son los marcadores tumorales, estos últimos son sustancias bioquímicas producidas por las células tumorales o inducidas por el organismo en respuesta a su presencia, en teoría reflejan su crecimiento, permiten distinguir entre un proceso benigno o maligno y diferenciar entre las diferentes neoplasias, adicionalmente después de confirmado el diagnóstico de cáncer pueden ayudar a monitorizar el estado de la enfermedad durante y después del tratamiento.<sup>8, 9, 10.</sup>

Los marcadores séricos no son específicos para malignidad<sup>9,11.</sup> ya que la mayoría de ellos son sintetizados también por células no tumorales; es su concentración la que en general reflejará la presencia de tumor<sup>12, 13, 14.</sup> y existe una correlación directa entre la carga tumoral y el nivel del marcador.<sup>15</sup>

Un marcador tumoral ideal debe ser específico para detectar el tipo de cáncer y suficientemente sensible para descubrir pequeñas células tumorales y de esta manera hacer diagnóstico temprano o durante el tamizaje, desafortunadamente de los marcadores tumorales que conocemos ninguno es suficientemente específico para un tumor en particular ni suficientemente sensible para un tamizaje, es debido a lo anterior que las diferentes guías clínicas no lo recomiendan como método diagnóstico salvo en muy contadas ocasiones<sup>12,16,17,18</sup>. Sin embargo el desarrollo de estas directrices ha generado más preguntas sobre la mejor manera de utilizar los marcadores tumorales.

El uso de estas sustancias en el diagnóstico de la patología maligna continúa siendo controversial, ya que la mayoría de estas recomendaciones se basan en enfermedad oncológica a nivel locorregional. Pocos estudios han evaluado la utilidad de los marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer localmente avanzado o metastásico y ningún estudio se ha centrado en buscar su utilidad diagnóstica en tumores primarios o metastásico de hígado.

Un estudio realizado en el Hospital Clínic en conjunto con la Universidad de Barcelona que enroló 2.711 participantes encontró que los marcadores tumorales en los pacientes con sospecha de neoplasia eran útiles para sugerir un posible diagnóstico de malignidad y que pueden ser una ayuda en la evaluación del riesgo de pacientes con sospecha de cáncer.<sup>5</sup>

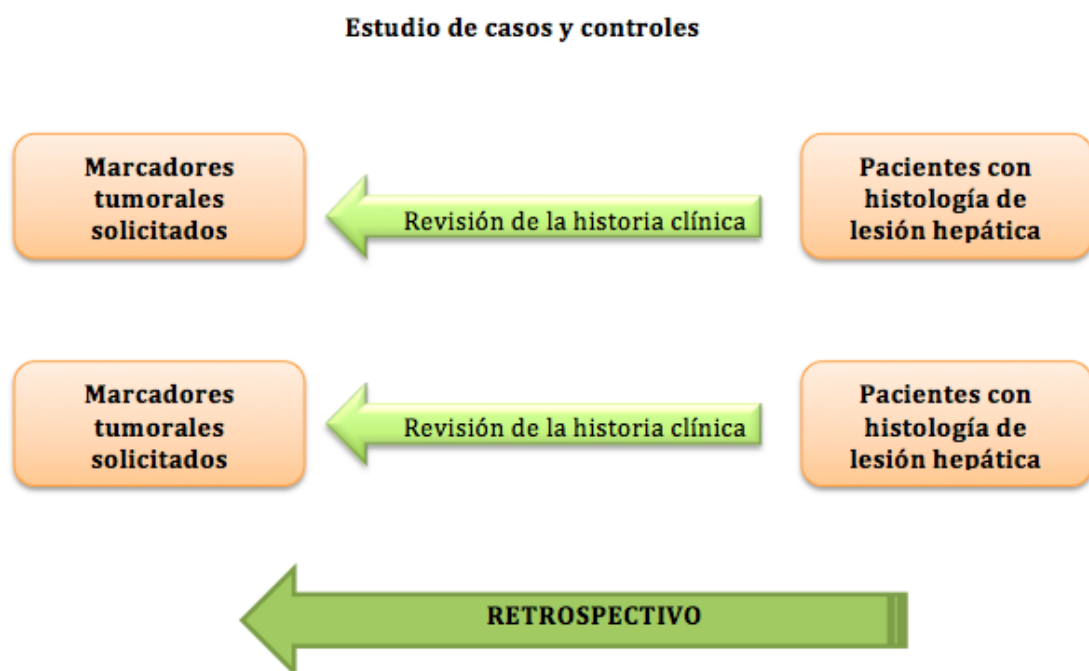
En ese orden de ideas, cada marcador tumoral tiene su valor convencional, su utilidad establecida ante todo como método de seguimiento después del tratamiento en pacientes con diagnóstico histopatológico establecido.<sup>12</sup> Estos valores pueden diferir, ante todo si se tienen en cuenta por si solos en el enfoque diagnóstico de pacientes con sospecha de cáncer y, establecen niveles de corte más altos con respecto a los valores convencionales, tal y como proponen algunos autores.<sup>5</sup> Los valores propuestos son para ACE > 15 ng / ml, AFP > 40 ng / mL, CA 19-9 > 200 U / ml, PSA > 30 ng / ml, CA 125 >350 U/ml.

A pesar de lo planteado anteriormente hay otros estudios que por el contrario concluyen que los marcadores tumorales no ofrecen apoyo diagnóstico,<sup>19</sup> de esta manera se dibuja un panorama poco claro sobre el verdadero papel de los marcadores tumorales, mostrando que se requieren más estudios que permitan esclarecer este tópico, es por lo anterior que este trabajo pretenden ofrecer evidencia en cuanto a si la realización de marcadores tumorales usados como ayuda al enfoque clínico, en conjunto con otros métodos diagnósticos (antes que la biopsia) muestran algún grado de utilidad para enfocar el diagnóstico definitivo o por el contrario generan mayor confusión ante el reporte de falsos positivos o negativos. En caso de lograrse demostrar su utilidad en sugerir una posible etiología, podría reducir las pruebas diagnósticas inapropiadas, días de hospitalización, y la morbilidad asociada a lo anterior.

## 6. METODOLOGÍA

Se incluyeron pacientes a los que se les realizó biopsia de lesiones hepáticas en el Hospital Universitario de Santander y en el centro de oncología Insuasty Oncología e Investigación S.A.S y posteriormente se verificó si se realizaron marcadores tumorales séricos a estos pacientes. Una vez cumplían criterios de inclusión se procedió a reclutar los participantes en cada grupo, casos (pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer) y controles (pacientes con histopatología benigna hepática), posteriormente se aplicó el instrumento de recolección y se obtuvieron los datos de las historias clínicas, finalmente se realizó el análisis de los datos. (Ver flujograma del diseño y metodología del estudio.

Figura 1. Diseño del estudio: rendimiento diagnóstico de los marcadores tumorales séricos en pacientes con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado. Estudio de casos y controles.



## **Diseño**

Estudio de tecnología diagnóstica concurrente, retrolectivo, con muestreo del tipo casos y controles.

## **Población y muestra**

### **Criterios generales de Inclusión y Exclusión.**

**Criterios de inclusión:** Adultos mayores de 18 años con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado de novo diferentes a leucemias o mielomas

**Casos:** Pacientes con resultado de biopsia positiva para malignidad

**Controles:** Paciente con resultado de biopsia con patología no maligna

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes sin determinación de marcadores tumorales.

**Población:** personas a las que se les sospechó patología neoplásica y se realizaron al menos uno entre los marcadores séricos pre especificados en un hospital y centro de oncología de una ciudad intermedia de Colombia.

**Población en estudio:** Personas a las que se les sospechó patología neoplásica primaria o metastásica hepática de novo y se les realizó marcadores tumorales en un hospital y centro de oncología en Bucaramanga.

**Muestra:** Personas a las que se les sospechó patología neoplásica primaria o metastásica hepática de novo y se les realizó marcadores tumorales en el Hospital Universitario de Santander y Centro de Oncología Insuasty Oncología e Investigación S.A.S.

**Cálculo el tamaño de la muestra:** Se realizó un muestreo no probabilístico, esperando una sensibilidad del 75% y una especificidad del 90% con un cálculo de tamaño de muestra en donde se esperaba incluir al menos 33 casos y 100 controles.<sup>5</sup>

### **Definición de los grupos**

- **Casos:** Pacientes con diagnóstico histopatológico de cáncer a quienes se les realizó marcadores tumorales ante la sospecha clínica de patología neoplásica primaria o metastásica de novo a hígado.
- **Controles:** Pacientes con diagnóstico definitivo de patología benigna hepática a quienes se les realizó marcadores tumorales ante la sospecha clínica de patología neoplásica primaria o metastásica de novo a hígado.

### **Procedimiento**

Se realizó la búsqueda de pacientes tomando inicialmente la base de datos de los pacientes a quienes se les tomaron biopsia hepática desde enero del año 2005, posteriormente verificó si contaban con marcadores tumorales registrados en la historia clínica, una vez cumplían criterios de inclusión (haciendo énfasis en pacientes que debutaban (de novo) con cáncer hepático primario o metastásico); se aplicó el instrumento de recolección, cuyos datos se obtuvieron de las historias clínicas, previo entrenamiento de personas encargadas (estudiantes de medicina UIS y residente de medicina interna) sobre el correcto diligenciamiento del formato.

Adicionalmente se realizó supervisión del trabajo de campo y verificación semanal de los datos de la encuesta antes de ingresarlas en la base de datos.

## 7. VARIABLES

### **Variable Dependiente** (Evento o Resultado)

**Diagnóstico de malignidad:** Se refiere a aquellos pacientes en los que la histopatología mostró patología diagnóstico de cáncer primario o metastásico a hígado.

**Diagnóstico de benignidad:** Se refiere a aquellos pacientes en los que la histopatología de la lesión hepática mostró patología benigna.

### **Variable Independiente Principal** (Exposición)

**Marcadores tumorales:** sustancias presentes en o producidas por el mismo tumor o por el huésped en respuesta al mismo, se usaron los marcadores séricos más frecuentemente indicados en el enfoque diagnóstico de pacientes con lesiones tumorales hepáticas primarias o metastásicas: PSA (antígeno prostático), CA 19-9, ACE, CA125, AFP, Beta-HCG cuantitativa.

Las determinaciones de marcadores se considerarán como positivos para sospecha clínica de malignidad cuando los niveles séricos se encontraban en los siguientes valores:<sup>5</sup>

- antígeno embrionario carcinoembrionario: > 15 ng / ml.
- Alfafetoproteína > 40 ng / ml.
- antígeno carbohidrato (CA) 19,9 > 200 U / ml.
- antígeno específico de la próstata (PSA): > 30 ng / ml.
- CA 125 > 350 U/ml.

## **Otras Variables Independientes y de confusión.**

### **Variables socio-demográficas.**

- Nombre: Nombres y apellidos completos registrados en la Historia Clínica.
- Edad: Años de vida cumplidos al momento de la toma de la biopsia
- Género: Masculino o femenino.

### **Variables Clínicas relacionadas con los marcadores tumorales.**

- Insuficiencia renal: es la presencia de daño renal agudo o crónico el cual se evidenció en el descenso de la TFG por debajo de 60 ml/min, la cual se calculó a partir del valor sérico de creatinina.
- Insuficiencia hepática: Alteración en los exámenes de química hepática que miden la función y síntesis hepática. (GOT, GPT cinco veces por encima del límite superior de la normalidad y TP, TPT cuatro veces o más segundos de prolongación con respecto a su valor normal), la falla hepática aguda se caracterizó por coagulopatía, encefalopatía, ictericia que se desarrollaba en días a semanas y frecuentemente se complicaba con falla orgánica múltiple.
- Prostatitis aguda: es la inflamación aguda de la próstata, este diagnóstico debía ser referido como confirmado por especialista en medicina interna y/o urología y debía cumplir con los siguientes criterios mínimos diagnósticos: síntomas irritativos urinarios, dolor pélvico y perineal, orina turbia, fiebre y/o malestar general asociado a una próstata dolorosa y edematosa en el tacto rectal.
- Enfermedad hepática: se incluyeron las siguientes patologías: hepatitis, cirrosis, obstrucción del tracto biliar, enfermedad hepática de origen alcohólica,

este diagnóstico debía ser referido como confirmado por especialista en medicina interna y/o gastroenterología, los cuales incluían los siguientes criterios mínimos diagnósticos:

- **Hepatitis:** Diagnostico serológico de hepatitis B, C y/o D
- **Cirrosis:** manifestaciones clínicas de cirrosis (circulación colateral, ascitis, ginecomastia, esplenomegalia, asterixis) asociado a una imagen que demuestre alteraciones en el parénquima hepático asociado a anormalidades en la química hepática.
- **Obstrucción del tracto biliar:** imágenes que demuestren obstrucción de la vía biliar
- **Enfermedad Hepática alcohólica:** Existe alteración en las transaminasas séricas y/o infiltración de grasa en el parénquima hepático demostrado imagenológicamente en paciente con antecedente de alcoholismo, excluyendo otras causas de infiltración grasa.
- **Ictericia:** Se define como la coloración amarilla de piel y mucosas aparece con valor de bilirrubina superior a 2 mg/dl. Ictericia obstructiva se define como la presencia de Ictericia a expensas de bilirrubina directa (conjugada)
- **Derrame Pleural:** Es la colección de líquido, sangre, pus o linfa entre la pleura parietal y visceral, se trata de una opacidad en la radiografía de tórax sin broncograma aéreo, que dibuja en su parte superior una línea de menisco necesitando hasta 250 ml para que el derrame produzca borramiento del ángulo costofrénico.
- **Ascitis:** Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal que requiere confirmación imagenológica con ecografía.

## **8. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

Se realizó entrenamiento de los encuestadores sobre la aplicación del formato de recolección de la información. Adicionalmente, se realizó supervisión del trabajo de campo y verificación semanal de los datos de la encuesta antes de ser ingresadas a las base de datos.

### **8.1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se elaboró el flujograma de los participantes en el estudio, agrupando por separado casos, controles y aquellos que fueron descartados por no cumplir los criterios de inclusión (incluyendo el motivo). Se realizó un análisis descriptivo de las características de cada grupo (casos y controles). Las variables en escala de medición cualitativa se describieron como porcentajes junto con sus intervalos de confianza del 95%; las variables continuas se describieron con medidas de tendencia central y de dispersión según sus características (promedio y desviación estándar o mediana y el rango intercuartil). Para determinar si los valores de estas variables son estadísticamente significativas se realizará la prueba indicada según la naturaleza de la variables o su distribución (chi cuadrado, prueba de Fischer, t de student o U de Mann-Whitney), considerando significativa cualquier diferencias con  $\alpha < 0.05$ .

De acuerdo al comportamiento de marcadores serológicos entre casos y controles se realizó análisis de la curva ROC para determinar si cada marcador tenía capacidad discriminativa; se calcularon indicadores de rendimiento diagnóstico y la concordancia más allá del azar de cada uno de los marcadores tumorales, teniendo especial cuidado en revisar tales indicadores de acuerdo a los puntos de corte descritos en la literatura.

## **9. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Esta propuesta de investigación fue evaluada por el comité de ética y la instancia encargada de investigaciones en nuestra institución (Comité en investigación científica de la Universidad Industrial de Santander (CIENCI)) recibiendo aval como consta en el acta 29 en reunión realizada el 11 de diciembre de 2015. Nuestro protocolo de investigación están regido por los principios éticos originados en organismos internacionales entre ellos la declaración de Helsinki, reporte de Belmont, las directrices dictadas por el consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS) y sigue todos los lineamientos establecidos por los entes nacionales que para nuestro país rigen guiados por la resolución 008430/93 bajo la cual buscamos velar siempre por el respeto a la dignidad y la protección de los derechos y bienestar de los pacientes.

Según lo que establece la resolución Colombiana nuestro trabajo clasifica como un estudio sin riesgo pues emplea técnicas y métodos documentales retrospectivos y no realizó intervención o modificación intencional sobre ninguna variable sobre los individuos que participaron en el estudio.

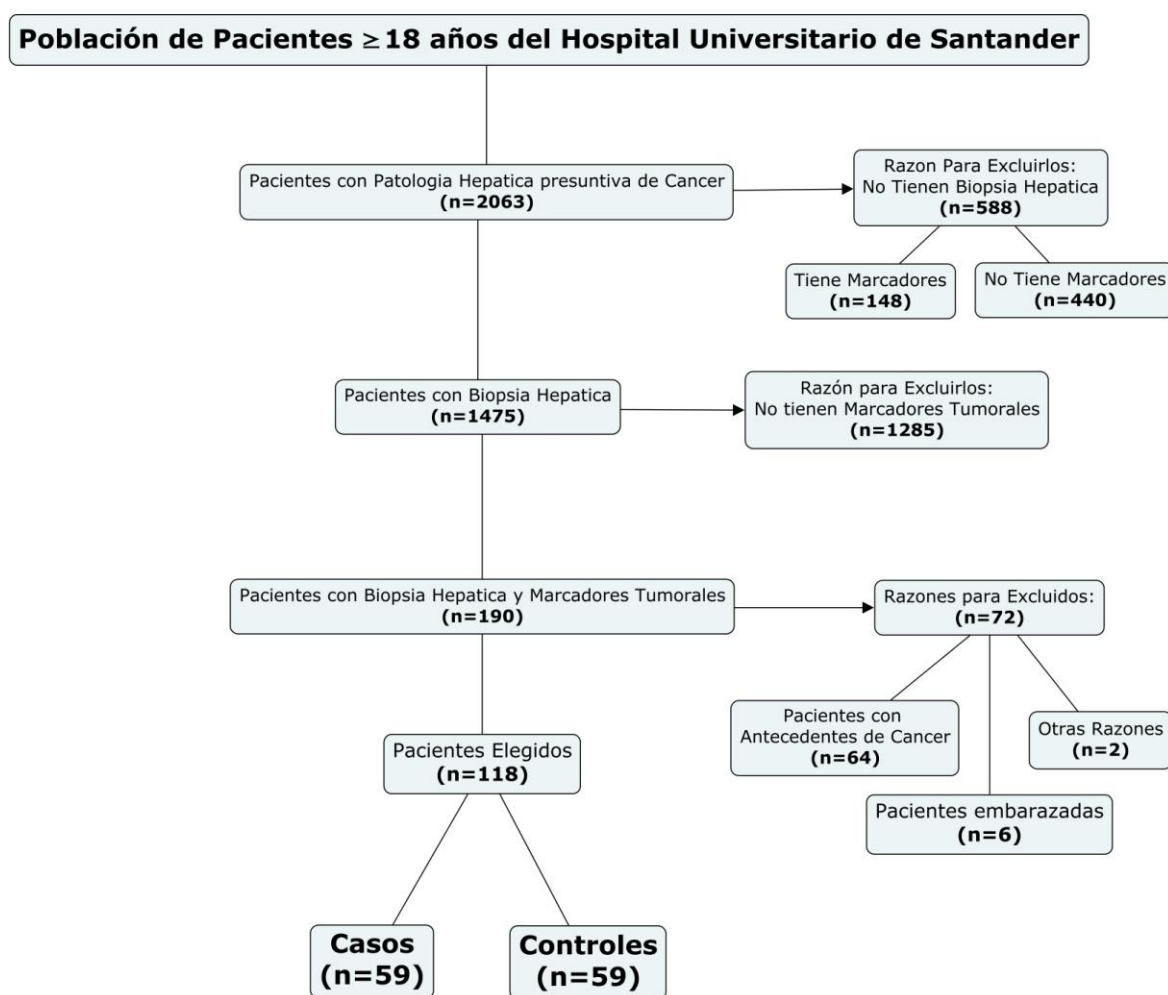
De esta manera se veló por el respeto a la dignidad y protección de los derechos de los participantes; a cada formato se le asignó un número de consecutivo con el cual se realizó el análisis de los datos para garantizar siempre la privacidad de la información y datos revisados en las historias clínicas.

Se contó con la autorización de las instituciones participantes en el estudio (Hospital Universitario de Santander y centro de oncología Insuasty Oncología) para la recolección de los datos de las historias clínicas de todos los pacientes incluidos.

## 10. RESULTADOS

Se revisaron 2063 historias clínicas; se excluyeron 1945 pacientes, 588 porque no se encontró registro de biopsia hepática, 1285 no se tomaron marcadores tumorales y 72 por otras causas. Finalmente, se incluyeron 59 casos y 59 controles (figura 2).

Figura 2. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.



El sexo masculino predominó tanto en el grupo de casos como en el de controles, 77.9% (n=46) y 61.0% (n=36), respectivamente, diferencia que es

estadísticamente significativa. La media de edad en el grupo de casos fue 54.5 (DE 16.2) años y para los controles 58.8 (DE 15.0) años (tabla 1).

Tabla 1. Características de la población

| Variable                 | Controles<br>(n=59) | Casos<br>(n=59) | Valor de p | OR (IC95%)       |
|--------------------------|---------------------|-----------------|------------|------------------|
| Edad (Años)              | 54.5 (16.2)         | 58.8 (15.0)     | 0.132      | -                |
| Sexo femenino            | 13 (20.0%)          | 23 (39.0%)      | 0.046      | 2.26 (0.94-5.55) |
| <b>COMORBILIDADES</b>    |                     |                 |            |                  |
| Insuficiencia renal      | 7 (20.3%)           | 12 (11.8%)      | 0.210      | 0.52 (0.16-1.60) |
| Insuficiencia hepática   | 6 (10.1%)           | 6 (10.1%)       | 1.000      | 1.00 (0.24-4.00) |
| Prostatitis aguda        | 1 (1.6%)            | 0 (0.0%)        | 0.315      | Indeterminado    |
| Enfermedad hepática      | 22 (37.2%)          | 8 (13.5%)       | 0.003      | 0.26 (0.09-0.70) |
| Ictericia obstructiva    | 20 (33.9%)          | 15 (25.4%)      | 0.314      | 0.66 (0.27-1.58) |
| Ictericia no obstructiva | 1 (1.6%)            | 0 (0.0%)        | 0.315      | Indeterminado    |
| Derrame pleural          | 19 (32.2%)          | 14 (23.7%)      | 0.305      | 0.65 (0.26-1.58) |
| Ascitis                  | 17 (28.8%)          | 16 (27.1%)      | 0.837      | 0.91 (0.37-2.21) |

La comorbilidad más frecuentes fue la enfermedad hepática e ictericia obstructiva para los dos grupos, seguidos del derrame pleural, ascitis e insuficiencia renal. (tabla 1). La patología hepática encontrada con mayor frecuencia fue la cirrosis hepática con un total de 11 pacientes en el grupo de casos (18.6%) y 2 pacientes (3.3%) en el grupo control, seguidos de hepatitis B y absceso hepático.

Hubo heterogeneidad en la cantidad de marcadores tumorales disponibles para cada paciente, como se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Valores de los marcadores tumorales entre casos y controles

| <b>Marcador</b> | <b>Controles</b>         | <b>Casos</b>            | <b>Valor de p</b> |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|-------------------|
| <b>ACE</b>      | [n=17]                   | [n=49]                  |                   |
| Mediana (RIQ)   | 3.58<br>(1.98 a 5.25)    | 5.27<br>(1.23 a 16.13)  | 0.352             |
| Valor anormal   | 1 (5.9%)                 | 14 (28.6%)              | 0.054             |
| <b>AFP</b>      | [n=35]                   | [n=45]                  |                   |
| Mediana (RIQ)   | 1.92<br>(1.03 a 6.41)    | 2.20<br>(1.25 a 22.49)  | 0.189             |
| Valor anormal   | 1 (2.8%)                 | 11 (24.4%)              | 0.007             |
| <b>CA 19-9</b>  | [n=12]                   | [n=23]                  |                   |
| Mediana (RIQ)   | 5.52<br>(3.00 a 10.88)   | 31.73<br>(14.00 a 500)  | <0.001            |
| Valor anormal   | 0 (0.0%)                 | 9 (39.13%)              | 0.012             |
| <b>CA125</b>    | [n=5]                    | [n=10]                  |                   |
| Mediana (RIQ)   | 41.15<br>(9.50 a 186.29) | 144.12<br>(64.43 a 600) | 0.176             |
| Valor anormal   | 2 (40%)                  | 8 (80%)                 | 0.121             |
| <b>PSA</b>      | [n=22]                   | [n=13]                  |                   |
| Mediana (RIQ)   | 1.42<br>(0.68-5.23)      | 1.50<br>(0.70 a 3.14)   | 0.851             |
| Valor anormal   | 0 (0.0%)                 | 0 (0.0%)                | -                 |

ACE: antígeno carcionembrario expresado en ng/ml; AFP: alfa-fetoproteína; PSA: antígeno prostático específico expresa. ACE, AFP, PSA son expresados en ng/ml.; CA 125 expresado en U/ml, CA19-9 expresado en UI/ml.

Se encontraron diferencias en los valores promedio para cada marcador tumoral (tabla2); sin embargo, solo se evidenció significancia estadística para el valor de CA 19-9 con una mediana de 5.52 para controles y 31.7 para casos con una  $p < 0.001$ , pero al comparar con el valor tomado como referencia se encontraron diferencias en la proporción de pacientes con valores anormales para el ACE, AFP y CA 19-9.

Las tablas 3, 4, 5, 6 y 7 detallan los indicadores de rendimiento diagnóstico y la concordancia más allá del azar de cada uno de los marcadores tumorales. Se describe el valor de kappa y áreas bajo la curva ROC y sus gráficas (ver tablas 3, 4, 5, 6, 7 y figuras 2, 3, 4, 5 y 6). Solo se encontró capacidad discriminativa para diferenciar entre posibilidad malignidad y tumor benigno para el CA 19-9 y de esta forma es posible plantear un valor de corte propio de 17.6 U/ml, para el cual se obtiene una sensibilidad del 69.5%, especificidad del 91.6%, LR positivo de 8.32, LR negativo de 0.33 y capacidad de discriminación para malignidad clasificación del 77.1%. La cantidad de pacientes captados no permitió hacer análisis en los diferentes subgrupos clínicos.

Es importante destacar en nuestro estudio que las pruebas muestran alta especificidad y valores predictivos negativos que orientan a la discriminación de presunción para descartar enfermedad tumoral maligna antes de contar con el reporte histopatológico como sucede para ACE usando niveles de corte > 15 ng/ml, AFP usando niveles de corte > 33 ng/ml, CA 19.9 usando niveles de corte > 200 U/ml, CA 125 usando niveles de corte > 350 U/ml; con unas ROC para CA 19.9 de 0,8678 y para CA 125 de 0.72. Ver tablas 3-7, y figuras 2-6.

Tabla 3. Indicadores de Rendimiento para ACE (IC95%)

| ACE<br>>15<br>ng/ml                                                                                                                                | Casos | Controles                                                                                                                                             | Total |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| <b>Positivo</b>                                                                                                                                    | 14    | 1                                                                                                                                                     | 15    |
| <b>Negativo</b>                                                                                                                                    | 35    | 16                                                                                                                                                    | 51    |
| <b>Total</b>                                                                                                                                       | 49    | 17                                                                                                                                                    | 66    |
| <b>S: 28.6%</b><br>(14.9 a 42.2)<br><b>E: 94.1%</b><br>(80.0 a 100.0)<br><b>VPP: 99.3%</b><br>(74.4 a 100.0)<br><b>VPN: 31.4%</b><br>(17.7 a 45.1) |       | <b>LR +: 4.86</b><br>(0.69 a 34.2)<br><b>LR -: 0.76</b><br>(0.61 a 0.94)<br><b>Kappa: 0.13</b><br>(0.02 a 0.25)<br><b>aROC: 0.57</b><br>(0.43 a 0.71) |       |

**S:** Sensibilidad, **E:** Especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo. **VPN:** Valor predictivo negativo, **LR+:** Razón de verosimilitud positiva. **LR-:** Razón de verosimilitud negativa, **aROC:** area bajo la curva ROC.

Figura 3. Área bajo la curva ROC de ACE

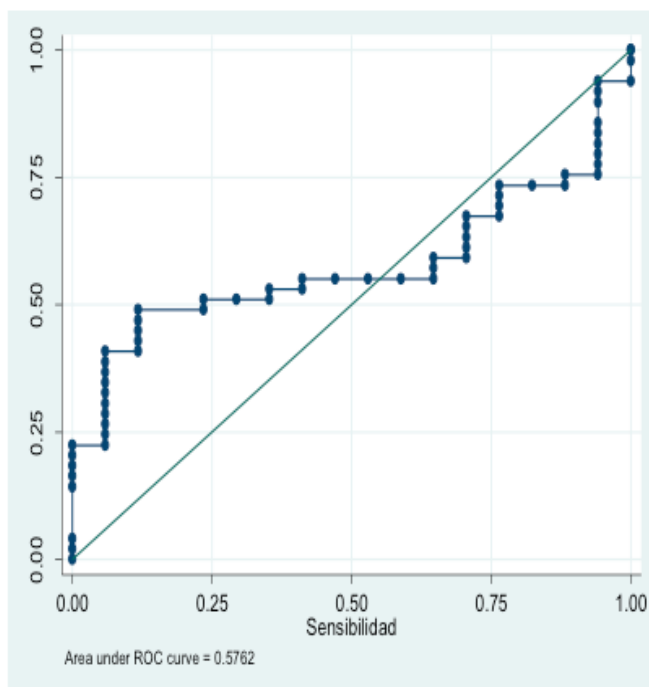


Tabla 4. Indicadores de rendimiento para AFP (IC95%)

| AFP<br>>33<br>U/ml                                                                                                                                 | Casos | Controles                                                                                                                                              | Total |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Positivo                                                                                                                                           | 11    | 1                                                                                                                                                      | 12    |
| Negativo                                                                                                                                           | 34    | 34                                                                                                                                                     | 68    |
| Total                                                                                                                                              | 45    | 35                                                                                                                                                     | 80    |
| <b>S: 24.4%</b><br>(10.8 a 38.1)<br><b>E: 97.1%</b><br>(90.2 a 100.0)<br><b>VPP: 91.7%</b><br>(71.9 a 100.0)<br><b>VPN: 50.0%</b><br>(37.4 a 62.6) |       | <b>LR +: 8.65</b><br>(1.16 a 63.15)<br><b>LR -: 0.78</b><br>(0.65 a 0.93)<br><b>Kappa: 0.18</b><br>(0.06 a 0.31)<br><b>aROC: 0.58</b><br>(0.46 a 0.71) |       |

**S:** Sensibilidad, **E:** Especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo, **VPN:** Valor predictivo negativo, **LR+:** Razón de verosimilitud positiva, **LR-:** Razón de verosimilitud negativa, **aROC:** area bajo la curva ROC.

Figura 4. Área bajo la curva ROC de AFP

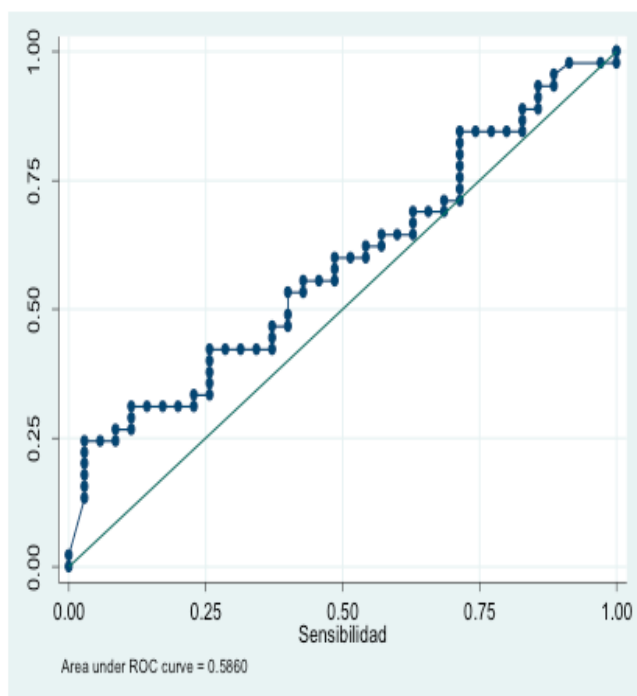


Tabla 5. Indicadores de rendimiento para CA 19-9 (IC95%)

| CA 19-9<br>>200<br>U/ml                                                                                                                          | Casos | Controles | Total |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-----------|-------|
| <b>Positivo</b>                                                                                                                                  | 9     | 0         | 9     |
| <b>Negativo</b>                                                                                                                                  | 14    | 12        | 26    |
| <b>Total</b>                                                                                                                                     | 23    | 12        | 35    |
| <b>S: 39.1%</b><br>(17.0 a 61.3)<br><b>E: 100.0%</b><br>(95.8 a 100)<br><b>VPP: 100.0%</b><br>(94.4 a 100)<br><b>VPN: 46.2%</b><br>(25.1 a 67.2) |       |           |       |
| <b>LR +:</b><br>Indeterminado<br><b>LR -: 0.61</b><br>(0.44 a 0.84)<br><b>Kappa: 0.30</b><br>(0.10 a 0.50)<br><b>aROC: 0.86</b><br>(0.75 a 0.98) |       |           |       |

**S:** Sensibilidad, **E:** Especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo, **VPN:** Valor predictivo negativo, **LR+:** Razón de verosimilitud positiva, **LR-:** Razón de verosimilitud negativa, **aROC:** area bajo la curva ROC.

Figura 5. Área bajo la curva ROC de CA 19-9

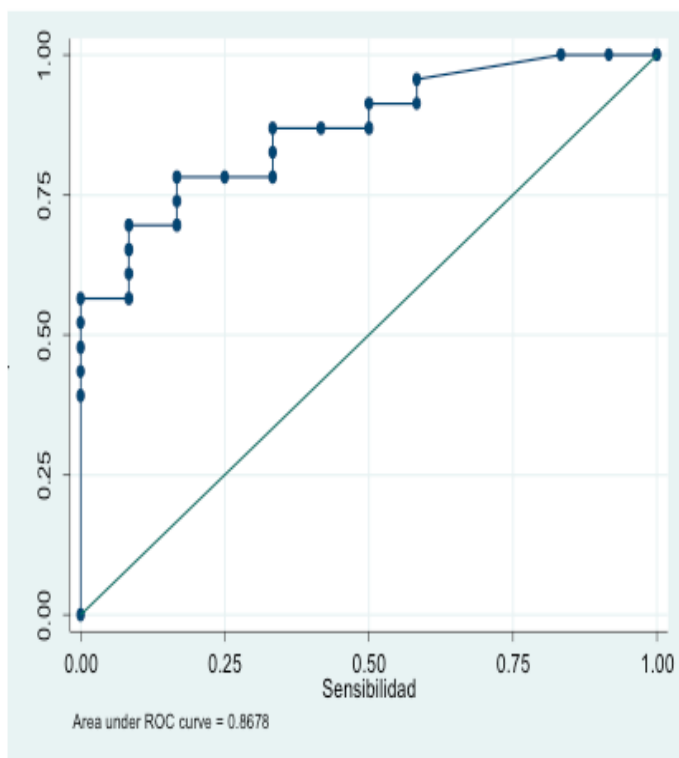


Tabla 6. Indicadores de rendimiento para CA 125 (IC95%)

| CA 125<br>>350<br>U/ml                                                                                                                             | Casos | Controles                                                                                                                                             | Total |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Positivo                                                                                                                                           | 8     | 2                                                                                                                                                     | 10    |
| Negativo                                                                                                                                           | 2     | 3                                                                                                                                                     | 5     |
| Total                                                                                                                                              | 10    | 5                                                                                                                                                     | 15    |
| <b>S:</b> 80.0%<br>(50.2 a 100.0)<br><b>E:</b> 60.0%<br>(7.1 a 100.0)<br><b>VPP:</b> 80.0%<br>(50.2 a 100.0)<br><b>VPN:</b> 60.0%<br>(7.1 a 100.0) |       | <b>LR +:</b> 2.00<br>(0.65 a 6.11)<br><b>LR -:</b> 0.33<br>(0.08 a 1.39)<br><b>Kappa:</b> 0.40<br>(0.09 a 0.89)<br><b>aROC:</b> 0.72<br>(0.43 a 1.00) |       |

**S:** Sensibilidad, **E:** Especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo. **VPN:** Valor predictivo negativo, **LR+:** Razón de verosimilitud positiva. **LR-:** Razón de verosimilitud negativa, **aROC:** area bajo la curva ROC.

Figura 6. Área bajo la curva ROC de CA 125

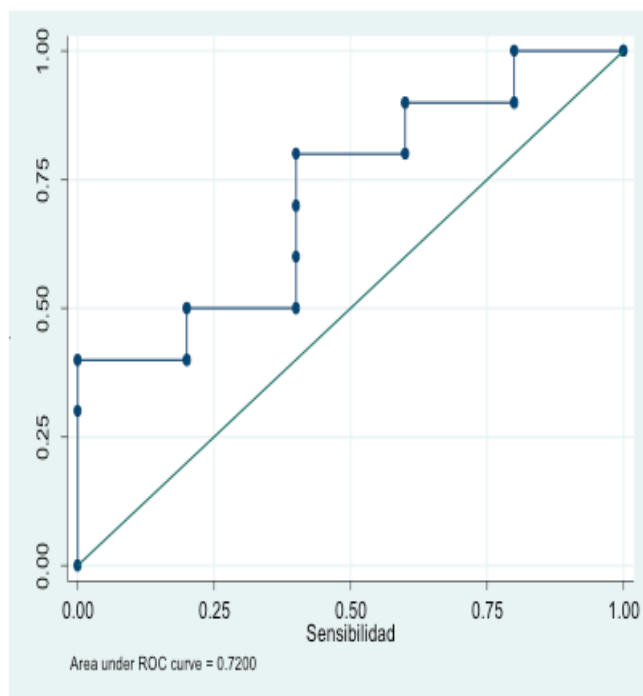
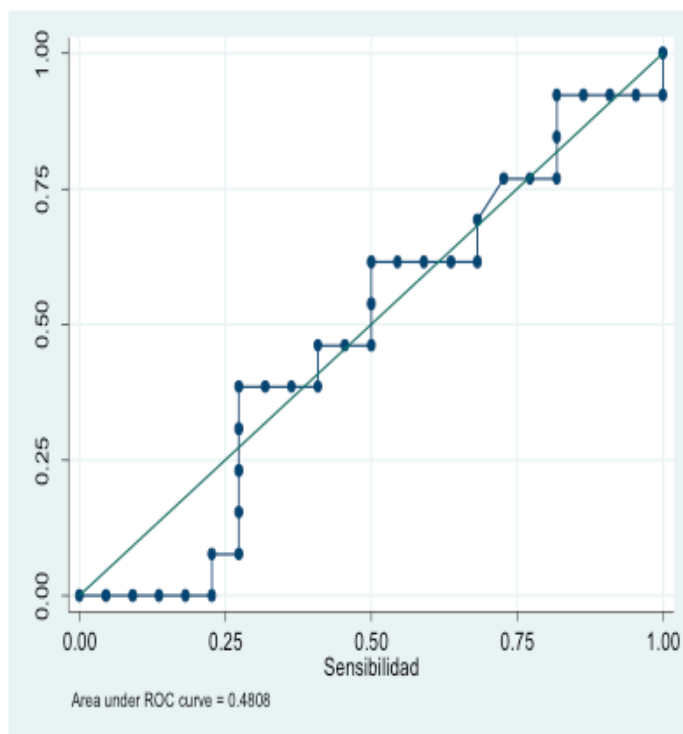


Tabla 7. Indicadores de rendimiento para PSA (IC95%)

| PSA<br>>30<br>ng/ml                                                                                                                      | Casos | Controles                                                                                                                            | Total |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|
| Positivo                                                                                                                                 | 0     | 0                                                                                                                                    | 0     |
| Negativo                                                                                                                                 | 13    | 22                                                                                                                                   | 35    |
| Total                                                                                                                                    | 13    | 22                                                                                                                                   | 35    |
| <b>S:</b> 0.0%<br>(0 a 24.7)<br><b>E:</b> 100.0%<br>(97.7 a 100.0)<br><b>VPP:</b><br>Indeterminado<br><b>VPN:</b> 62.9%<br>(45.4 a 80.3) |       | <b>LR +:</b><br>Indeterminado<br><b>LR -:</b><br>Indeterminado<br><b>Kappa:</b><br>Indeterminado<br><b>aROC:</b> 0.48<br>(0.28-0.68) |       |

**S:** Sensibilidad, **E:** Especificidad, **VPP:** Valor predictivo positivo, **VPN:** Valor predictivo negativo, **LR+:** Razón de verosimilitud positiva, **LR-:** Razón de verosimilitud negativa, **aROC:** area bajo la curva ROC.

Figura 7. Área bajo la curva ROC de PSA



## 11. DISCUSIÓN

El cáncer es una enfermedad devastadora, su diagnóstico oportuno mejora la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en un importante número de casos el diagnóstico se presenta en estadios avanzados y los pacientes consultan por síntomas inespecíficos. Para el caso de enfermedad metastásica el pronóstico es malo; no obstante, se describe que el 20% de estos pacientes tienen una probabilidad teórica de responder al manejo oncológico,<sup>5</sup> de tal forma que brindar un diagnóstico preciso y rápido, cobra vital importancia y disminuye la ansiedad que genera la incertidumbre de no lograr un diagnóstico preciso.

Los marcadores tumorales son una herramienta sencilla con bondades como bajo costo, accequible y rápida ejecución, sin embargo su indicación más importante corresponde al seguimiento de los pacientes que ya tienen un diagnóstico establecido. De otro lado, su sensibilidad y especificidad como ayuda diagnóstica es baja, por lo que las diferentes guías no lo recomiendan en el abordaje diagnóstico; estas recomendaciones se basan en estudios que incluyen pacientes con enfermedad locoregional y poco han evaluado el papel de esta ayuda diagnóstica en enfermedad avanzada. En el estudio de Molina et. Cols.<sup>5</sup> los marcadores tumorales demostraron ser muy buenos indicadores de rendimiento diagnóstico en pacientes con enfermedad avanzada lo que los convierte en una excelente ayuda en el abordaje de estos pacientes.

En nuestro estudio, a diferencia de lo planteado por Molina et cols.<sup>5</sup> (a nuestro parecer una de las más grandes autoridades en este tópico, por lo cual se constituye en nuestro referente), no se logró una adecuada discriminación de los pacientes con enfermedad maligna en pacientes con lesiones hepáticas primarias versus metastásicas de novo, la mayoría de marcadores tumorales presentaron muy malos índices de rendimiento diagnóstico con intervalos de confianza que no

nos permiten sacar conclusiones. Solo se encontró capacidad discriminativa para malignidad para el CA 19-9, y al analizar la sensibilidad y especificidad de los diferentes puntos de corte, se puede plantear un valor de corte propio para nuestra población de pacientes de CA 19-9 de 17.6 U/ml para el cual, se obtiene una capacidad discriminatoria para malignidad del 71%. Nuestro punto de corte es mucho menor al aportado por Molina et cols<sup>5</sup> quienes fijaron un punto de corte de 200 U/ml para este marcador.

En el estudio de Molina et cols<sup>5</sup> se plantearon diferentes puntos de corte según algunas características clínicas de los pacientes, tales como, la presencia de derrame pleural, ascitis o falla renal, sin embargo, en nuestro caso no fue posible realizar análisis en los diferentes subgrupos clínicos por la escasa cantidad de pacientes reclutados para los subgrupos puesto que no se tenía como pre-especificación antes de la iniciación del estudio

La comorbilidad más frecuentemente encontrada fue la enfermedad hepática y de éstas la cirrosis hepática, hallazgo esperado, teniendo en cuenta la fisiopatología de algunas neoplasias hepáticas y sus factores de riesgo asociados como la enfermedad cirrótica .

En nuestro estudio la pruebas de marcadores tumorales séricos muestran alta especificidad y valores predictivos negativos que orientan a la discriminación de presunción para descartar enfermedad tumoral maligna antes de contar con el reporte histopatológico como sucede para ACE usando niveles de corte > 15 ng/ml, AFP usando niveles de corte > 33 ng/ml, CA 19.9 usando niveles de corte >200 U/ml, CA 125 usando niveles de corte > 350 U/ml; con unas ROC más cercanas a la unidad, para CA 19.9 de 0,8678 y, para CA 125 de 0.72. Cabe destacar aquí la Razón de probabilidad: una limitación de los valores predictivos como expresiones de las características de la prueba es su dependencia de la prevalencia de la enfermedad. Para superar esta limitación, en este estudio se usa la razón de

verosimilitud como una expresión del rendimiento de las pruebas de diagnóstico; de tal manera que los coeficientes de probabilidad expresan la sensibilidad y especificidad que se puede usar para estimar las probabilidades de que una condición esté presente o ausente, y presentan para este ejercicio diagnóstico clínico valores no despreciables en un momento dado de 0.61 para CA19.9 y 0.72 para CA 125. Este estudio muestra que las especificidades dependen del tipo de marcador usado, y seguramente del origen y extensión del tumor; pero no puede reemplazar el patrón oro de un diagnóstico histológico, puesto que ante todo en tumores epiteliales la negatividad del marcador tumoral no excluye el cáncer.

En este estudio encontramos a los marcadores tumorales séricos como estudio único sin ninguna utilidad para el abordaje diagnóstico inicial de los pacientes con cáncer, si cuenta para el enfoque diagnóstico la alta correlación con la sintomatología presentada por cada paciente, y por consiguiente es posible que su uso solo debe reservarse para seguimiento de pacientes con diagnóstico establecido, y en casos muy selectos como método diagnóstico (ej. Hombres con lesiones metastásicas óseas y PSA elevado, mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional y beta-HCG elevada, masa hepática evidenciable por imágenes y alfa-fetoproteína elevada, lesiones en mediastino y retroperitoneo con AFP y/o beta- HCG elevadas).

En este orden de ideas, nuestro estudio plantea la necesidad de racionalizar este recurso, dada la poca utilidad encontrada de los marcadores tumorales para enfocar el diagnóstico definitivo de los pacientes con sospecha de tumores malignos hepáticos primarios metastásico a hígado. Igualmente, es importante destacar, que el uso de pruebas inapropiadas, incrementa los resultados falsos positivos y negativos, y generan mayor confusión en el médico y en el paciente.

Los exigentes criterios de reclutamiento limitaron completar la muestra propuesta en su totalidad (entre ellos la carencia de homogeneidad en la realización de los

marcadores tumorales basales en la población de pacientes), obligando el análisis estadístico del presente estudio con los casos y controles disponibles en una relación 1:1, para casos y controles, respectivamente; con la subsecuente disminución del número de pacientes en los diferentes grupos y subgrupos, limitando el análisis de los datos. Por consiguiente, se recomienda realizar un estudio prospectivo que provea mayor nivel de evidencia y grado de recomendación.

## **12. CONCLUSION**

Este es el primer manuscrito orientado a la correlación del rendimiento de los marcadores tumorales en pacientes con cáncer hepático primario o metastásico. En el cual no se encontró ningún tipo de rendimiento diagnóstico con los marcadores tumorales séricos; si hubo una alta especificidad para los segundos niveles de corte que sugieren descartar malignidad primaria o metastásica, pero que no reemplazan el gold estándar diagnóstico ofrecido por el diagnóstico histopatológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stewart B. Wild C. Reporte mundial de cáncer 2014. Agencia internacional para la investigación en cáncer. Organización mundial de la salud
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. (consultado 22 octubre 2017). Disponible en <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Plan nacional para el control del cáncer.
3. Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia. 2012-2020. Bogotá, D.C., Marzo de 2012.
4. Uribe C. Meza E. Incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004 : informe del primer quinquenio del registro poblacional de cáncer del área metropolitana de Bucaramanga. En: MedUNAB. Vol. 10, No. 3 (nov. 2007); p. 147- 172.
5. Molina R, Bosh X, Auge J, Filella X, Escudero J, Molina V. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. En: Tumor Biol. (2012) 33: 463-474.
6. Mora J. Marcadores tumorales en oncología digestiva: cuáles solicitar y cuándo. En: GH continuada. Julio-Agosto 2005. VOL 4 N°4.
7. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown primary site. En: Lancet 2012; 379: 1428-35.
8. Cantos B, Sánchez A, Maximiano C, Hurtado A, Sánchez M. Carcinoma de origen desconocido: Diagnóstico y manejo terapéutico. Oncología, 2006; Vol 29 (3): 95-106.
9. Lynn H, Hayes D. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. The oncologist 2006; 11: 541-552.
10. Ocaña E, Aceituno I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. Revista Médica de Jaén 2014; 4: 2-12.

11. Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology. IMAJ 2009; 12: 103-104.
12. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clin Chem. 2002; 48(8):1151-9.
13. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008; 54(12):e11-79.
14. Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor marker in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds. Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications. Chicago: AACC Press, 2002:33–63.
15. Fletcher R. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med, 1986; 104: 66-73
16. Locker G, Hamilton S, Harris J, Jessup J, Kemeny N, Macdonald J, et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 24: 5313-5327
17. European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up of ovarian cancer. Ann Oncol 2001;12:1205–7
18. Bast RC Jr, Radvan P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865–78.
19. Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. Med Sci Monit, 2002; 8 (2): MT 25-30.

## BIBLIOGRAFÍA

Bast RC Jr, Radvin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H Jr, Jessup JM, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001;19:1865–78.

Cantos B, Sánchez A, Maximiano C, Hurtado A, Sánchez M. Carcinoma de origen desconocido: Diagnóstico y manejo terapéutico. Oncología, 2006; Vol 29 (3): 95-106.

European Society for Medical Oncology (ESMO). ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow up of ovarian cancer. Ann Oncol 2001;12:1205–7

Fleisher M, Dnistrian AM, Sturgeon CM, Lamerz R, Wittliff JL. Practice guidelines and recommendations for use of tumor marker in the clinic. In: Diamandis EP, Fritsche H, Schwartz MK, Chan DW, eds. Tumor markers: physiology, pathobiology, technology and clinical applications. Chicago: AACC Press, 2002:33–63.

Fletcher R. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med, 1986; 104: 66-73

GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. (consultado 22 octubre 2017). Disponible en <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Plan nacional para el control del cáncer.

Locker G, Hamilton S, Harris J, Jessup J, Kemeny N, Macdonald J, et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 24: 5313-5327

Lynn H, Hayes D. Uses and abuses of tumor markers in the diagnosis, monitoring, and treatment of primary and metastatic breast cancer. *The oncologist* 2006; 11: 541-552.

Milovic M, Popov I, Jelic S. Tumor markers in metastatic disease from cancer of unknown primary origin. *Med Sci Monit*, 2002; 8 (2): MT 25-30.

Molina R, Bosh X, Auge J, Filella X, Escudero J, Molina V. Utility of serum tumor markers as an aid in the differential diagnosis of patients with clinical suspicion of cancer and in patients with cancer of unknown primary site. *En: Tumor Biol.* (2012) 33: 463-474.

Mora J. Marcadores tumorales en oncología digestiva: cuáles solicitar y cuándo. *En: GH continuada.* Julio-Agosto 2005. VOL 4 N°4.

Ocaña E, Aceituno I. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Revista Médica de Jaén* 2014; 4: 2-12.

Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown primary site. *En: Lancet* 2012; 379: 1428-35.

Plan Nacional para el control del cáncer en Colombia. 2012-2020. Bogotá, D.C., Marzo de 2012.

Stewart B, Wild C. Reporte mundial de cáncer 2014. Agencia internacional para la investigación en cáncer. Organización mundial de la salud

Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. *Clin Chem.* 2002; 48(8):1151-9.

Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. Clin Chem. 2008; 54(12):e11-79.

Urban D, Catane R. Serum tumor markers in oncology. IMAJ 2009; 12: 103-104.

Uribe C. Meza E. Incidencia de cáncer en el área metropolitana de Bucaramanga, 2000-2004 : informe del primer quinquenio del registro poblacional de cáncer del área metropolitana de Bucaramanga. En: MedUNAB. Vol. 10, No. 3 (nov. 2007); p. 147- 172.

## ANEXOS

### Anexo A. Instrumento de Recolección de Datos

#### INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

|                                                                                                                                                        |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------|------------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|--|
| <b>UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER</b>                                                                                                             |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| <b>ESCUELA DE MEDICINA-DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA</b>                                                                                            |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| <b>RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN<br/>PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER PRIMARIO O METASTÁSICO A<br/>HÍGADO</b> |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| FORMATO N°: _____                                                                                                                                      |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| 1. Fecha de Recolección de los datos: D      M      A                                                                                                  |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| 2. Nombre:                                                                                                                                             |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| 3. Numero de HCL:                                                                                                                                      |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |
| 4. Edad:                                                                                                                                               | 5. Género                     |  |                             |                          | Femenino: <input type="checkbox"/> |                          | Masculino: <input type="checkbox"/> |  |  |
| 6.<br>Comorbilidades                                                                                                                                   | 6.1. Insuficiencia Renal: :   |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.2. Insuficiencia Hepatica:  |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.3. Prostatitis aguda: :     |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.4. Enfermedad Hepatica:     |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.5. Ictericia obstructiva: : |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.6 Ictericia no obstructiva: |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.7. Derrame pleural:         |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 6.8. Ascitis:                 |  | SI                          | <input type="checkbox"/> | NO                                 | <input type="checkbox"/> |                                     |  |  |
| 7. Marcadores<br>tumoraes                                                                                                                              | 7.1. ACE:                     |  | 7.2 Fecha: D      M      A  |                          | 7.3 VR:                            |                          |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 7.4. AFP:                     |  | 7.5 Fecha: D      M      A  |                          | 7.6 VR:                            |                          |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 7.8. CA 19-9:                 |  | 7.9 Fecha: D      M      A  |                          | 7.10 VR:                           |                          |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 7.11 CA 125:                  |  | 7.12 Fecha: D      M      A |                          | 7.13 VR:                           |                          |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 7.14. PSA:                    |  | 7.15 Fecha: D      M      A |                          | 7.16 VR:                           |                          |                                     |  |  |
|                                                                                                                                                        | 7.17 Beta-HCG                 |  | 7.18 Fecha: D      M      A |                          | 7.19 VR:                           |                          |                                     |  |  |
| 8. Reporte de<br>Biopsia                                                                                                                               |                               |  |                             |                          |                                    | 9. Fecha<br>del reporte  | D      M      A                     |  |  |
| 10. Neoplasia de<br>origen<br>encontrada                                                                                                               |                               |  |                             |                          |                                    |                          |                                     |  |  |

Anexo B. Instructivo para el Diligenciamiento de la Encuesta de Recolección de Datos

## **INSTRUCTIVO PARA EL DILIGENCIAMIENTO DE LA ENCUESTA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

### **RENDIMIENTO DIAGNÓSTICO DE LOS MARCADORES TUMORALES SÉRICOS EN PACIENTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE CÁNCER PRIMARIO O METASTÁSICO A HÍGADO HUS-UIS**

**Criterios de inclusión:** Tanto casos como controles serán adultos mayores de 18 años con sospecha clínica de cáncer primario o metastásico a hígado de novo diferentes a leucemias o mielomas. Solo se incluyen pacientes con diagnóstico definitivo, se excluyen por consiguiente pacientes con datos de biopsia ambiguos o no concluyentes.

**Casos:** Pacientes con resultado de biopsia positiva para malignidad

**Controles:** Paciente con resultado de biopsia con patología no maligna

#### **Criterios de exclusión:**

- ✓ Pacientes sin determinación de marcadores tumorales

#### **DEFINICIONES**

- 1. Fecha de recolección de los datos:** Hace referencia a la fecha de diligenciamiento de la encuesta de recolección de datos en la secuencia día, mes y año.

2. **Nombre:** Hace referencia a los nombres y apellidos completos registrados en la Historia clínica.
3. **Número de historia clínica:** hacer referencia al número de identificación asignado a cada paciente en la institución que generalmente corresponde al mismo número de la cédula de ciudadanía.
4. **Edad:** Hace referencia a los años cumplidos al momento de diagnóstico del cáncer.
5. **Género:** Se anotará masculino o femenino.

#### 6. Comorbilidades

**6.1 Insuficiencia renal:** es la presencia de daño renal agudo o crónico el cual se evidencia en el descenso de la TFG por debajo de 60 ml/min, la cual se debe calcular a partir del valor sérico de creatinina.

**6.2 Insuficiencia hepática:** Alteración en los exámenes de química hepática que miden la función y síntesis hepática. (GOT, GPT cinco veces por encima del límite superior de la normalidad y TP, TPT cuatro veces o más segundos de prolongación con respecto a su valor normal), la falla hepática aguda se caracteriza por coagulopatía, encefalopatía, ictericia que se desarrolla en días a semanas y frecuentemente se complica con falla orgánica múltiple.

**6.3 Prostatitis aguda:** es la inflamación aguda de la próstata, este diagnóstico debe ser referido como confirmado por especialista en medicina interna y/o urología y debe cumplir con los siguientes criterios mínimos diagnósticos: síntomas irritativos urinarios, dolor pélvico y perineal, orina turbia, fiebre y/o malestar general asociado a una próstata dolorosa y edematosa en el tacto rectal.

**6.4 Enfermedad hepática:** se incluirán las siguientes patologías: hepatitis, cirrosis, obstrucción del tracto biliar, enfermedad hepática de origen alcohólica, este diagnóstico debe ser referido como confirmado por especialista en medicina interna y/o gastroenterología, los cuales deben incluir los siguientes criterios mínimos diagnósticos:

- **Hepatitis:** Diagnostico serológico de hepatitis B, C y/o D

- **Cirrosis:** manifestaciones clínicas de cirrosis (circulación colateral, ascitis, ginecomastia, esplenomegalia, asterixis) asociado a una imagen que demuestre alteraciones en el parénquima hepático.
- **Obstrucción del tracto biliar:** imágenes que demuestren obstrucción de la vía biliar
- **Enfermedad Hepática alcohólica:** Existe alteración en las transaminasas séricas y/o infiltración de grasa en el parénquima hepático demostrado imagenológicamente en paciente con antecedente de alcoholismo, se deben excluir otras causas de infiltración grasa.

**6.5 Ictericia Obstructiva:** Se define como la coloración amarilla de piel y mucosas aparece con valor de bilirrubina superior a 2 mg/dl. Ictericia obstructiva se define como la presencia de Ictericia a expensas de bilirrubina directa (conjugada)

**6.6 Ictericia no obstructiva:** se define como la presencia de Ictericia a expensas de bilirrubina indirecta (no conjugada)

**6.7 Derrame Pleural:** Es la colección de líquido, sangre, pus o linfa entre la pleura parietal y visceral, se trata de una opacidad en la radiografía de tórax sin broncograma aéreo, que dibuja en su parte superior una línea de menisco necesitando hasta 250 ml para que el derrame produzca borramiento del ángulo costofrénico.

**6.8 Ascitis:** Es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal que requiere confirmación imagenológica con ecografía para su confirmación.

**7. Marcadores Tumorales:** sustancias presentes en o producidas por el mismo tumor o por el huésped en respuesta al mismo, se usarán los marcadores séricos más frecuentemente indicados en el enfoque diagnóstico de pacientes con lesiones tumorales hepáticas primarias o metastásicas: PSA (antígeno prostático), CA 19-9, ACE (antígeno carcinoembrionario), CA125, AFP, Beta-HCG cuantitativa. Se tomará el nivel más alto de cada marcador registrado en la historia clínica antes de hacer la biopsia y se registraran las unidades en las que se reporte.

- **Fecha:** Hace referencia a la fecha de realización del examen en la secuencia día, mes y año.
  - **Valor de referencia (VR):** Corresponde al valor de referencia reportado en cada laboratorio el cual está incluido en el reporte del mismo debe registrarse junto con las unidades descritas por el laboratorio
- 8. Reporte de biopsia:** Corresponde al diagnóstico histológico realizado por el patólogo, se tomará el diagnóstico obtenido por inmunohistoquímica, en su defecto el reporte por hematoxilina-eosina o citología, en este orden.
- 9. Fecha del reporte:** Hace referencia a la fecha de reporte de biopsia en la secuencia día, mes y año.
- 10. Neoplasia de origen encontrada:** Hace referencia a la neoplasia primaria encontrada para los casos sólo si se logró encontrar.