

Marcadores tumorales serológicos en cirugía hepatobiliopancreática

Antonio Moral y José Magarzo

Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

Resumen

Los marcadores tumorales son, en general, proteínas que se asocian a enfermedades malignas. Pueden detectarse en sangre periférica y son útiles para el cribado, el diagnóstico, la estadificación, el pronóstico y el seguimiento de estas enfermedades. También pueden servir para detectar la presencia de metástasis ocultas, monitorizar la respuesta al tratamiento y descubrir recurrencias.

En el presente artículo se exponen los principales marcadores tumorales serológicos usados en cirugía hepatobiliopancreática. La alfafetoproteína es el marcador más útil en el hepatocarcinoma, especialmente para el diagnóstico y la detección de las recurrencias tras el tratamiento. El antígeno carcinoembrionario será útil en los casos de metástasis hepáticas de cáncer colorrectal. El CA 19.9 puede ayudar en el diagnóstico diferencial de las tumoraciones pancreáticas. El antígeno carcinoembrionario, el CA 19.9 y el CA 125 pueden ser útiles en casos de tumores de las vías biliares.

Palabras clave: Marcadores tumorales. Alfafetoproteína. Antígeno carcinoembrionario. CA 19.9.

SEROLOGICAL TUMOR MARKERS IN HEPATOBILIOPANCREATIC SURGERY

Tumor markers are usually proteins associated with malignancy. They can be detected in peripheral blood and can be used for the screening, diagnosis, staging, prognosis, and follow-up of malignant diseases. Markers may also be used to detect the presence of occult metastatic disease, to monitor response to treatment, or to detect recurrent disease.

The present article describes the main serum tumor markers used in hepatobiliopancreatic surgery. Alpha-fetoprotein (AFP) is the most useful marker for hepatocellular carcinoma, particularly for the diagnosis and detection of recurrence after treatment. Carcinoembryonic antigen (CEA) is used to detect hepatic metastases from colorectal cancer. CA 19.9 can be helpful in establishing the differential diagnosis of pancreatic masses. CEA, CA 19.9 and CA 125 can be useful in biliary tract tumors.

Key words: Tumor markers. Alfa-fetoprotein. CEA. CA 19.9.

Introducción

Los marcadores tumorales (MT) son sustancias cuya producción se realiza o está inducida por las células neoplásicas de un tumor maligno, de forma que su determinación permite establecer la presencia del tumor. Los requisitos del MT ideal son: que se sintetice únicamente por un tipo de tumor; que se exprese en la totalidad de los pacientes con ese tumor (alta sensibilidad); que no esté presente en ausencia de esa enfermedad maligna y, por tanto, los pacientes que expresan el marcador sean verdaderos positivos (alta especificidad); que se pueda detectar en los estadios iniciales de la enfermedad; que se normalice al erradicar el tumor, y que reaparezca en caso de recidiva de la enfermedad. Esto conferiría a los MT un alto valor para el cribado, el diagnóstico, la monitorización de la respuesta al tratamiento, el pronóstico y el diagnóstico de recidiva durante el seguimiento.

Los MT usados con más frecuencia son aquellos que se pueden detectar en sangre, puesto que no precisan de técnicas agresivas para la obtención de la muestra y

Correspondencia: Dr. A. Moral Duarte.
Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. Sant Antoni M. Claret, 167. 08025 Barcelona. España.
Correo electrónico: amoral@hsp.santpau.es

Manuscrito recibido el 19-5-2004 y aceptado el 8-7-2004.

se pueden determinar en diferentes fases de la enfermedad.

A continuación se expone una revisión de la evidencia científica sobre los aspectos prácticos de los MT serológicos (MTS) en cirugía hepatobiliopancreática. Para ello, el tema se ha dividido en 4 apartados: hepatocarcinoma (HPC), metástasis hepáticas, adenocarcinoma pancreático y colangiocarcinoma de vías biliares.

Hepatocarcinoma

Es el tumor maligno primario más frecuente del tejido hepático. En el 90% de los casos aparece sobre tejido afectado por inflamación crónica, y el 75% de ellos se desarrolla en hígados cirróticos¹. La resección hepática y el trasplante son los únicos tratamientos potencialmente curativos y proporcionan supervivencias que pueden llegar al 45% a los 5 años². El pronóstico está marcado por las recurrencias hepáticas, que alcanzan hasta el 60% tras 5 años de seguimiento, y que sobre todo en los tumores grandes se producen en los primeros 2 años tras la resección. Además, el 80% de la mortalidad tardía también se debe a la recidiva hepática³, lo que resalta la importancia del diagnóstico temprano, tanto del tumor primario como de las recidivas, para conseguir unos resultados óptimos. Uno de los métodos diagnósticos más eficientes es la determinación de un MTS altamente sensible y específico⁴. La alfafetoproteína (AFP) es el marcador de elección en el estudio del hepatocarcinoma. Se trata de una glucoproteína de semivida plasmática de 5 a 7 días, sintetizada en el saco vitelino y en el hígado fetal, a partir de la décima semana de gestación. Tras el nacimiento disminuye progresivamente hasta alcanzar concentraciones muy bajas en el segundo mes de vida, y se mantiene así en la vida adulta, durante la que se consideran normales valores inferiores a 10 g/l⁵.

La AFP puede encontrarse elevada en otras enfermedades tumorales (hepatoblastomas, tumores de células germinales y algunos tumores gastrointestinales), en enfermedades hepáticas benignas y en procesos de regeneración hepática (hepatitis virales y cirrosis). A pesar de esto, se trata del MTS de mayor utilidad para el diagnóstico, el control de la evolución clínica, el diagnóstico temprano de las recidivas y la monitorización del tratamiento del HPC.

La AFP es útil para el diagnóstico del HPC siempre que se emplee un valor discriminativo y se consideren las cifras superiores como confirmación del diagnóstico, mientras que las inferiores no lo excluyan. Así, en pacientes con lesiones focales hepáticas, valores de AFP superiores a 10 g/l se pueden considerar valores diagnósticos⁶. Estos valores en el momento del diagnóstico se correlacionan con el tamaño tumoral; así, los pacientes con afección tumoral hepática masiva o difusa, o con trombosis de la vena porta, pueden presentar cifras muy elevadas⁷.

Esta correlación con el tamaño es lo que hace que la determinación de los valores serológicos de AFP no sea un método de cribado eficaz del HPC en la población general, puesto que su sensibilidad oscila entre el 50 y el 70%. Sólo es útil para el diagnóstico temprano en zonas

endémicas aplicado a grupos seleccionados y en la evaluación de masas hepáticas en pacientes con riesgo particular de desarrollar un HPC. En estos grupos de riesgo, su sensibilidad es superior al 70% y su especificidad alcanza el 100%, y se ha descrito una sensibilidad mayor en el diagnóstico temprano cuando el HPC tiene un origen no viral^{8,9}.

Los valores pretratamiento de AFP también tienen un valor pronóstico para los pacientes con HPC. Así, los rangos de supervivencia en pacientes con valores normales de AFP (< 21,8 g/l) y moderadamente elevados (21,8-327 g/l) son significativamente superiores que en pacientes con valores marcadamente elevados (> 436 g/l)⁷.

Tras la resección hepática, la determinación de AFP se considera un indicador del grado de resección del tumor. Así, una disminución de los valores de AFP menor de la esperada o valores estables después de 1 semana de la resección se asocian a resecciones incompletas y a un peor pronóstico¹⁰.

En el seguimiento de los pacientes, la AFP es útil para el diagnóstico temprano de las recidivas tumorales, de forma que ante un paciente con historia de tumor productor de AFP, su elevación es suficiente para establecer el diagnóstico de recidiva. Además, la determinación de la AFP, junto con las características patológicas del tumor, aporta información útil en la identificación de pacientes con riesgo de desarrollar una recurrencia difusa intrahepática, que es un patrón de recidiva temprana y con peor pronóstico¹¹.

Los valores elevados de AFP también tienen una implicación en la terapéutica, puesto que se ha propuesto como uno de los criterios (junto con el HPC invasivo nodular, la invasión vascular, las metástasis intrahepáticas y las roturas capsulares) que aconsejan el tratamiento adyuvante o el trasplante hepático debido al alto riesgo de recurrencia que presentan los pacientes con 3 o más de estos criterios¹².

Además de la AFP, se han estudiado otros MTS en el HPC, si bien está pendiente establecer su valor práctico (tabla 1):

1. ARNm de la AFP (ARNm AFP): su presencia en sangre periférica se ha propuesto como marcador predictivo de diseminación metastásica, pero su utilidad práctica no está bien establecida¹³. Los pacientes cuyos valores se negativizan tras el tratamiento adyuvante tienen mejores cifras de supervivencia y de tiempo libre de enfermedad que aquellos con valores positivos permanentes. Por otra parte, la persistencia en sangre periférica tras la resec-

TABLA 1. MTS que se han estudiado en el HPC además de la AFP

Utilidad de las fracciones de la AFP	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
AFP	70	100
L3-AFP*	75	90
AFP-P4**	80	86
AFP-L3 + AFP-P4	90	86

AFP: alfafetoproteína; *L3-AFP: fracción L3 de la AFP; **AFP-P4: fracción reactiva fitohemaglutinina eritroaglutinante de la AFP; HPC: hepatocarcinoma; MTS: marcadores tumorales serológicos.

ción quirúrgica se considera un factor pronóstico de la recurrencia temprana intrahepática^{14,15}.

2. Fracción L3 de la AFP (L3-AFP): los pacientes con valores positivos de L3-AFP tienen peor función hepática, tumores de mayor tamaño, y tumores más avanzados y con histologías de peor pronóstico que aquellos con valores negativos, y con mayor frecuencia presentan metástasis a distancia¹⁶.

3. Fracción reactiva fitohemaglutinina eritroaglutinante de la AFP (AFP-P4)⁸.

4. Fracción monosializada de la AFP (msAFP): es útil cuando la AFP tiene valores bajos y pierde su especificidad. Tanto los valores elevados de msAFP como su porcentaje respecto a la AFP total se consideran diagnósticos^{5,17}.

5. Antígeno polipeptídico específico tisular (TPS): es un marcador de proliferación celular. Sus valores se correlacionan con el número de células tumorales, el carácter invasivo, el estadio tumoral y la supervivencia. El valor de TPS es un factor independiente de recidiva tumoral en pacientes previamente resecados. Los pacientes que presentan valores superiores de TPS tienen recidivas más tempranas que aquellos con valores bajos. Si se consideran los valores de TPS junto con el tamaño tumoral y la afección de los márgenes, el valor predictivo de estos 2 últimos factores se incrementa de 0,72 a 0,80¹⁸.

6. Proteínas inducidas por la ausencia de vitamina K o antagonistas II (PIVKA): es un marcador de baja especificidad, particularmente en la enfermedad colestásica, que produce una disminución de la vitamina K. Sus valores preoperatorios tienen valor pronóstico tras la resección del HPC^{3,19}.

7. Desgamma carboxi protrombina (DCP): es más sensible y específica que la AFP para diferenciar a pacientes con HPC de aquellos con enfermedades crónicas hepáticas no malignas. En algunos estudios ha mostrado ser mejor que la AFP en la predicción de tumores con patrón invasivo, aunque sin significación estadística; también ha sido útil en el diagnóstico de recurrencias^{4,20}.

8. Dipeptidil aminopeptidasa (GPDA-F): es una glucoproteína sérica rica en ácido siálico. Se trata de un nuevo marcador que puede resultar útil en el diagnóstico del HPC en los pacientes en que la AFP no está elevada²¹.

9. ARNm de la transcriptasa inversa de la telomerasa (hTERT): es detectable en el suero de pacientes con diversos tipos de cáncer, entre ellos el de pulmón y el HPC. Su positividad se relaciona de manera independiente con los valores de AFP, el tamaño tumoral y el grado de diferenciación, por lo que se podría utilizar para el diagnóstico temprano del HPC²².

Metástasis hepáticas

Son los tumores malignos más frecuentes del hígado. Entre ellas, las metástasis del cáncer colorrectal (CCR) tienen un tratamiento bien establecido, que comporta un aumento de la supervivencia claramente demostrado. El hígado es el órgano donde con más frecuencia metastatiza el CCR, de forma que el 60% de estos pacientes desarrolla metástasis hepáticas, y hasta en un 40% de los pacientes que fallecen por CCR el hígado es el único ór-

TABLA 2. Glucoproteína sintetizada por los tejidos embrionarios del tracto digestivo y por neoplasias

Elevación del CEA en diferentes tumores	Sensibilidad (%)
Ovario	40
Pulmón	50
Gástrico	40
Páncreas y vías biliares	50
Mama	40
Colorrectal	80
Carcinoma medular de tiroides	70
Metástasis hepáticas y óseas	90

CEA: antígeno carcinoembrionario.

gano afectado por el tumor¹. Así, la mayoría de las resecciones hepáticas se realizan por esta indicación²³.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es el marcador tumoral de mayor utilidad en el diagnóstico y el seguimiento del CCR tanto primario como metastásico. Se trata de una glucoproteína sintetizada por los tejidos embrionarios del tracto digestivo y por neoplasias (tabla 2), cuya concentración sérica normal en el adulto es igual o inferior a 5 g/l²⁴. El metabolismo del CEA es hepático, por lo que sus valores plasmáticos se elevan en diferentes enfermedades hepáticas no malignas, como la hepatitis viral, la necrosis hepática, la cirrosis hepática, la colitis aguda, la obstrucción biliar y la pancreatitis aguda²⁵. En otras afecciones no hepáticas, como la bronquitis crónica, la colitis ulcerosa, el enfisema pulmonar, la neumonía, la tuberculosis pulmonar y la úlcera péptica, también se puede encontrar una elevación del CEA^{26,27}. A pesar de lo expuesto, unos valores elevados del CEA en el suero suelen significar la presencia de tumoraciones digestivas, fundamentalmente colorrectales, y aunque su valor predictivo en poblaciones no seleccionadas es tan bajo que lo hace inaceptable para el cribado, su positividad en pacientes con sospecha de CCR resulta útil para confirmar el diagnóstico²⁸.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con metástasis hepáticas de CCR son candidatos a resecciones hepáticas, con las que se puede obtener supervivencias a los 5 años de hasta el 40%²⁹. El CEA desempeña un papel importante en el diagnóstico de estas metástasis, y muestra una sensibilidad del 90% (y hasta del 100% en algunos estudios prospectivos) y una especificidad del 96%³⁰.

Tras la resección hepática de las metástasis, el porcentaje de recidivas es del 50-80%. Éstas pueden detectarse mediante determinaciones seriadas de los valores de CEA, puesto que es el indicador más frecuente de recurrencia en pacientes asintomáticos. Así, la monitorización de estos valores en suero, tras la resección de las metástasis, tiene una sensibilidad del 33% y una especificidad del 81% en la detección de metástasis hepáticas asintomáticas³¹.

En estos pacientes el CEA también tiene valor pronóstico. Por una parte, los valores preoperatorios elevados se correlacionan con un peor pronóstico. Pero también la persistencia de altas concentraciones de CEA entre 1 y 3 meses después de la hepatectomía se correlacionan con un peor pronóstico^{28,29}. En esta misma línea, también hay evidencia de que las recurrencias hepáticas, tras una pri-

mera resección de metástasis, pueden tratarse mediante nuevas resecciones de manera segura y con igual eficacia que la inicial, excepto en los pacientes cuyos valores de CEA sean superiores a 50 g/l antes de la resección, en los que se ha demostrado un peor pronóstico³².

El CEA tiene valor pronóstico en relación con el tratamiento quimioterápico de las metástasis hepáticas. Los valores previos a la quimioterapia se relacionan con el pronóstico posterior y se consideran marcadores potenciales de la respuesta a ésta. Posteriormente, la disminución durante el tratamiento citostático se correlaciona con un mejor pronóstico respecto a los pacientes en que persisten valores altos³³. A pesar de ello, no se ha demostrado que su monitorización durante la quimioterapia modifique la supervivencia, la calidad de vida y los costes del tratamiento³⁴.

La crioterapia es una opción terapéutica en el tratamiento paliativo de las metástasis hepáticas no resecables, cuya efectividad está en relación con el volumen de parénquima hepático afectado, con el número de metástasis y con los valores de CEA séricos. Así, los pacientes con valores inferiores a 20 g/l presentan mejores supervivencias tras la crioterapia³⁵.

Otro marcador útil en el diagnóstico de las metástasis hepáticas de CCR es el c-erbB-2 soluble. Sus valores son significativamente más elevados en pacientes con CCR, y se correlacionan con estadios avanzados y la presencia de metástasis hepáticas. Su descripción es reciente y su utilidad clínica no está establecida³⁶.

Cáncer de páncreas

El antígeno hidrato de carbono CA 19.9 es el marcador estudiado con más frecuencia en el cáncer de páncreas, puesto que es el que ha mostrado mayores sensibilidad (70%) y especificidad (87%)³⁷⁻³⁹. Se describió en 1979 como antígeno asociado a tumores; inicialmente se utilizó en el cáncer colorrectal, pero pronto se identificó su mayor utilidad para el cáncer de páncreas⁴⁰.

El CA 19.9 es una glucoproteína que contiene un 85% de hidratos de carbono y unos residuos periféricos de ácido siálico y fructosa, esenciales para la actividad antigenica. Este determinante antigenico carbohidratado está relacionado estructuralmente con el antígeno del grupo sanguíneo Lewis; por ello, los pacientes que expresan el fenotipo Le (a– b–) (entre el 4 y el 15% de la población) no producen un incremento del CA 19.9 en presencia de tumor, ya que no poseen la enzima glucosiltransferasa necesaria para su síntesis⁴¹⁻⁴³.

El método de detección es el inmunoanálisis quimioluminométrico, y el valor de referencia para la normalidad es inferior a 40 U/ml, para la mayoría de laboratorios. El valor de corte para el diagnóstico de cáncer de páncreas se ha establecido en 70-75 U/ml, si bien en otros estudios, en los que se estableció un valor de corte de 37, la sensibilidad fue mayor (86%) y la especificidad, idéntica (87%)^{44,45}.

Valores superiores a 90 U/ml o a 200 U/ml proporcionan una especificidad para el diagnóstico del cáncer pancreático, en presencia de una clínica sospechosa, del 85 y del 95%, respectivamente. Y si se trata de un paciente

sin ictericia y con una tomografía axial computarizada (TAC) compatible, un aumento superior a los 200 U/ml tiene un fuerte valor predictivo. En cualquier caso, el uso combinado de TAC y CA 19.9 en un paciente sin ictericia tiene un valor predictivo positivo del 99 al 100% en el diagnóstico del cáncer pancreático cuando los valores son mayores de 100^{43,46,47}.

Desde un punto de vista práctico, su valor diagnóstico reside en complementar la TAC, puesto que se encuentra elevado en el 84% de los tumores avanzados y en el 65% de los localizados, pero esta estrategia no garantiza la detección de lesiones tempranas, ya que los valores de CA 19.9 se correlacionan con el volumen de tejido tumoral. Por este motivo, la sensibilidad en tumores pequeños en estadio I es baja, y su detección no ha podido aceptarse como un método de cribado. Sin embargo, un aumento de los valores de CA 19.9 de causa desconocida obliga a la realización de una TAC o una ecoendoscopia para descartar la presencia de lesiones en la cabeza pancreática⁴⁵.

La vía de excreción es la bilis, y en ella se encuentra en concentraciones elevadas. Si hay ictericia, la elevación es menos específica, presumiblemente porque el metabolismo del antígeno está alterado por la disfunción hepática. Así, la obstrucción biliar con colangitis de causa no neoplásica también eleva el CA 19.9, que oscila entre 190 y 32.000, pero es normal en la colelitiasis asintomática, en la colecistitis aguda y en algunos casos de obstrucción biliar sin colangitis⁴⁸.

El CA 19.9 también puede estar elevado en algunas entidades quísticas benignas (quistes esplénico y mesotelioma quístico), en el cistoadenoma y en algunos casos de pancreatitis crónica⁴⁹⁻⁵¹. A pesar de ello, puede ser útil en el diagnóstico diferencial entre la pancreatitis crónica y el adenocarcinoma e incluso puede mejorar la sensibilidad de la citología, que pasaría del 63 al 67%^{52,53}.

Los valores aislados de CA 19.9, como la variación en determinaciones seriadas, también tienen valor pronóstico en tumores tanto resecables como avanzados⁵⁴. En primer lugar, los valores de CA 19.9 se correlacionan con la resecabilidad del tumor. Así, Steinberg et al encontraron que las concentraciones superiores a 600 se asociaban con un elevado índice de irresecabilidad y con la presencia de metástasis^{55,56}. Otros autores⁵⁷ han encontrado la misma correlación ajustando los valores de CA 19.9 con la bilirrubina (cociente CA 19.9/bilirrubina) para intentar obviar el sesgo que produce la colestasis en el marcador.

Por otra parte, los valores de CA 19.9 se correlacionan con la eficacia del tratamiento, de forma que su disminución a valores normales tras la resección quirúrgica se asocia con una mejor supervivencia que en los casos en que no se consigue la normalización, puesto que suele ser indicativo de persistencia tumoral^{39,43,44,58}.

De forma similar a la relación entre el CA 19.9 y la resección quirúrgica, la disminución de los valores tras el tratamiento citostático también se correlaciona con un aumento de la supervivencia, tanto cuando se utiliza como quimioterapia neoadyuvante o adyuvante como en los tratamientos paliativos con citostáticos convencionales o con gemcitabina. A pesar de estas evidencias, la variación en los valores de CA 19.9, occasionada

TABLA 3. Otros MTS también estudiados

Marcadores tumorales en el cáncer pancreático	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
CA 19.9	71	91
CEA	25	86
POA	68	88
mPOA	74	96
PCAAc	69	96
PaA	79	89
HPE1	67	83
E1	62	67
GPDA	42	68

CEA: antígeno carcinoembrionario; E1: elastasa 1; GPDA: glicilprolina dipeptidil aminopeptidasa; HPE1: elastasa pancreática humana 1; mPOA: antígeno pancreático oncofetal; MTS: marcadores tumorales serológicos; PaA: antígeno específico del páncreas; PCAAc: antígeno de la mucosa colónica asociado a cáncer pancreático; POA: antígeno pancreático oncofetal.

por el tratamiento citostático, no ha sido un criterio plenamente aceptado para establecer la eficacia antitumoral⁵⁹⁻⁶¹.

De forma similar a lo expuesto para la quimioterapia, la variación de los valores de CA 19.9 inducida por la radioterapia también tiene valor pronóstico. Así, los cambios inducidos por la radioterapia preoperatoria permiten identificar a los pacientes que no se beneficiarán de un tratamiento agresivo posterior⁶². De la misma forma, en la radioterapia paliativa de los tumores avanzados, los valores pretratamiento fueron significativamente menores en los pacientes que presentaron respuesta⁶³.

Otros autores han publicado un alto valor pronóstico y marcador de la sensibilidad a la radioquimioterapia; además, es altamente sensible y específico en la detección de recurrencias tras la radioquimioterapia⁶⁴⁻⁶⁶. En este sentido, la Guía de Práctica Clínica del National Comprehensive Cancer Network propone realizar determinaciones seriadas cada 3-6 meses en los controles postratamiento⁶⁷.

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

1. CEA: también se ha mostrado como factor independiente relacionado con la supervivencia a corto plazo tras la resección⁶⁸.

2. CA 195: es más sensible para el diagnóstico que el CEA, pero presenta una baja especificidad⁶⁹.

3. CAM 17.1 (anticuerpo monoclonal antimucina): los valores superiores a 200 se han correlacionado con un alto índice de irresecabilidad. Otros autores han encontrado una sensibilidad similar a la del CA 19.9, pero una mayor especificidad (el 98 frente al 78%)^{70,71}.

4. Span-1 y DuPan2: son otros anticuerpos antimucina que se han mostrado útiles para el diagnóstico, en particular combinados con el CA 19.9, pero no se correlacionan tan bien con el estadio de la enfermedad^{72,73}.

5. CA 242: se halla elevado en el 63% de los pacientes con cáncer pancreático⁷⁴⁻⁷⁶.

6. CA 72.4: su determinación, aislada o combinada con otros MTS, no aumenta la sensibilidad diagnóstica del CA 19.9.

7. p53 sérica: aumenta durante la progresión del adenocarcinoma pancreático y se correlaciona con la acumulación de proteína p53 como resultado de una mutación del gen *p53*, y podría usarse en la selección de los pacientes para el tratamiento⁷⁷.

8. Sialyl-Tn (STn): se ha encontrado elevado en carcinomas pancreáticos y del tracto biliar; no se modifica por la ictericia, la colangitis o la pancreatitis, y no se correlaciona con los valores de CEA ni de CA 19.9, por lo que combinado con éstos puede tener valor diagnóstico⁷⁸.

Otros MTS que también se han estudiado son el CA 50, el PAA, el antígeno polipéptido tisular (TPA), el TPS, el CA 12.5, el CA 15.3, el CA 494, el antígeno pancreático oncofetal (POA), el antígeno pancreático minimolecular (mPOA), el antígeno de la mucosa colónica asociado a cáncer pancreático (PCAAc), el antígeno específico del páncreas (PaA), la elastasa pancreática humana 1 (HPE1), la elastasa 1 (E1) y la glicilprolina dipeptidil aminopeptidasa (GPDA), sin que tampoco hayan mostrado una clara utilidad (tabla 3)^{76,79}.

Colangiocarcinoma de vías biliares

A pesar de que se han identificado diversas sustancias producidas por el epitelio biliar maligno, como el CEA, el CA 19.9, la interleucina (IL) 6 bioactiva y la tenascina, hasta el momento actual no se ha determinado ningún MTS específico para el colangiocarcinoma⁸⁰⁻⁸³. Y aunque la sensibilidad y la especificidad de los diferentes MTS son bajas, pueden ser de utilidad usados conjuntamente con las pruebas de imagen. Tampoco hay evidencia de que la cuantificación sea útil para monitorizar la progresión tumoral⁸⁴⁻⁸⁷.

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

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

Como se expuso en el apartado anterior, la elevación del CA 19.9 puede producirse en casos de neoplasia de páncreas o de lesión hepática grave e ictericia obstructiva no tumoral, por lo que es preciso valorarlo conjuntamente con las pruebas de imagen y reevaluarlo tras la descompresión biliar, puesto que si persiste elevado sugiere malignidad⁸⁴⁻⁸⁸.

En cuanto al CEA, está aumentado aproximadamente en el 30% de los pacientes con colangiocarcinoma, si bien también puede estar elevado en la enfermedad inflamatoria intestinal, en la obstrucción biliar, en presencia de otros tumores y en el daño hepático grave. Por otra parte, se ha sugerido que los valores de CEA en la bilis pueden ayudar a establecer el diagnóstico diferencial entre lesiones benignas y malignas en pacientes con enfermedad premaligna previa⁸⁹.

El CA 125 se encuentra elevado en el 40-50% de los pacientes con colangiocarcinoma. En ocasiones, puede reflejar la presencia de afeción peritoneal, pero no es diagnóstico y se requieren más estudios para el diagnóstico.

En el caso del cáncer de vesícula biliar (CVB) los valores séricos de CEA y CA 19.9 se han estudiado como marcadores de cribado, aunque no son específicos. El antígeno sérico más utilizado en la práctica clínica y de más valor para el CVB es el CA 19.9, valores superiores a 20 U/ml tienen una sensibilidad del 79,4% y una especificidad del 79,2%, y por ello, es de gran utilidad en casos de hallazgos radiológicos ambiguos o indeterminados⁹⁰⁻⁹².

La medición de valores de CEA mayores de 4 g/l tiene un 93% de especificidad para el diagnóstico del carcinoma de vías biliares si se comparan con valores de casos controles en pacientes sometidos a colecistectomía por enfermedad benigna de la vía biliar; no obstante, la sensibilidad es sólo del 50%⁹³.

Se han estudiado otros MTS que no han demostrado un valor clínico.

1. CA 242: ha mostrado menor sensibilidad que el CA 19.9 (el 68 frente al 86%) en el diagnóstico del colangiocarcinoma⁷⁴⁻⁷⁶.

2. Mucina MUC5AC: se ha mostrado una sensibilidad del 62% en el diagnóstico de colangiocarcinomas⁹⁴.

3. Otros MTS se han relacionado con el colangiocarcinoma (CA 195, CA 242, DU-PAN-2, IL-6, y tripsinógeno-2), pero actualmente no está bien establecido el valor clínico.

Bibliografía

1. Zuidema GD, Yeo CJ, Orringer MB, Heitmiller R, Dempsey DT, Turcotte JG, et al. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; p. 190.
2. Befeler AS, Di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122:1609-19.
3. Zuidema GD, Yeo CJ, Orringer MB, Heitmiller R, Dempsey DT, Turcotte JG, et al. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; p. 1736.
4. Marrero JA, Su GL, Wei W, Emick D, Conjeevaram HS, Fontana RJ, et al. Des-gamma carboxyprothrombin can differentiate hepatocellular carcinoma from nonmalignant chronic liver disease in American patients. *Hepatology* 2003;37:1114-21.
5. Nomura F, Ohrishi K, Tanabe I. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1989;64:1700-7.
6. Torzilli G, Makuchi M, Ferrero A, Takayama T, Hui AM, Abe H, et al. Accuracy of the preoperative determination of tumor markers in the differentiation of liver mass lesions in surgical patients. *Hepatogastroenterology* 2002;49:740-5.
7. Qin LX, Tang ZY. The prognostic significance of clinical and pathological features in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2002;8:193-9.
8. Taketa K, Okada S, Win N, Wind KM. Evaluation of tumor markers for the detection of hepatocellular carcinoma in Yangon General Hospital, Myanmar. *Acta Med Okayama* 2002;56:317-20.
9. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P, Leto G, Bonfissuto G, Riili A, et al. Usefulness of alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:1747-53.
10. Zuidema GD, Yeo CJ, Orringer MB, Heitmiller R, Dempsey DT, Turcotte JG, et al. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002; p. 1431.
11. Koh T, Taniguchi H, Katoh H, Kunishima S, Yamaguchi A, Yamagishi H. Are both PIVKA and alpha-fetoprotein necessary in follow management after hepatic resection for hepatocellular carcinoma? *Hepatogastroenterology* 2002;49:1615-8.
12. Sonoyama T, Ochiai T, Hironaka T, Yamagishi H. Predictors of postoperative diffuse intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1078-84.
13. Jiang YF, Yang ZH, Hu JQ. Recurrence or metastasis of HCC: predictors, early detection and experimental antiangiogenic therapy. *World J Gastroenterol* 2000;6:61-5.
14. Matsumura M, Shiratori Y, Niwa Y, Tanaka T, Ogura K, Okudaira T, et al. Presence of alpha-fetoprotein mRNA in blood correlates with outcome in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:332-9.
15. Okuda N, Nakao A, Takeda S, Oshima K, Kanazumi N, Nonami T, et al. Clinical significance of alpha-fetoprotein mRNA during perioperative period in HCC. *Hepatogastroenterology* 1999;46:381-6.
16. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, Saito A, Hayashi N, Yamamoto M, et al. Clinicopathologic features of patients with hepatocellular carcinoma seropositive for alpha-fetoprotein-L3 and seronegative for des-gamma-carboxy prothrombin in comparison with those seropositive for des-gamma-carboxy prothrombin alone. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:772-8.
17. Poon TC, Mok TS, Chan AT, Chan CM, Leong V, Tsui SH, et al. Quantification and utility of monosialylated alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma with non diagnostic serum total alpha-fetoprotein. *Clin Chem* 2002;48:1021-7.
18. Tao WJ, Wang ST, Chow NH, Chang TT, Lin PW, Tu DG. Serum tissue polypeptide specific antigen as a noninvasive prognostic indicator for early recurrence of hepatocellular carcinoma after curative resection. *Cancer* 2002;95:112-8.
19. Koh T, Taniguchi H, Katoh H, Kunishima S, Yamaguchi A, Yamagishi H. Are both PIVKA-II and alpha-fetoprotein necessary in follow-up management after hepatic resection for hepatocellular carcinoma? *Hepatogastroenterology* 2002;49:1615-8.
20. Gotoh M, Nakatani T, Masuda T, Mizuguchi Y, Sakamoto M, Tsuchi R, et al. Prediction of invasive activities in hepatocellular carcinoma with special reference to alpha-fetoprotein and des-gamma carboxyprothrombin. *Jpn J Clin Oncol* 2003;33:522.
21. Ni RZ, Huang JF, Xiao MB, Li M, Meng XY. Glycylproline dipeptidyl aminopeptidase isoenzyme in diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterology* 2003;9:710-3.
22. Miura N, Shioya G, Nakagawa T, Maeda Y, Sano A, Marumoto A, et al. Sensitive detection of human telomerase reverse transcriptase mRNA in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2003;64:430-4.
23. Wagner JS, Adson MA, Van Heerden JA, Adson MH, Ilstrup DM. The natural history of hepatic metastases from colorectal cancer: a comparison with resective treatment. *Ann Surg* 1984;199:502-8.
24. Goodman DB. The use of carcinoembryonic antigen as a tumor marker. *Am Ass Clin Chem, ENDO In-Service Training and Continuing Education* 1991;9:5-17.
25. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, et al. The use of preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator to complement pathological staging. *N Engl J Med* 1978;299:448-51.
26. Slater G, Papatestas AE, Aufses AH. Preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal carcinoma. *Arch Surg* 1979;114:52-3.
27. Thomas P, Toth CA, Saini KS, Jessup JM, Steele G. The structure, metabolism and function of the carcinoembryonic antigen gene family. *Biochim Biophys Acta* 1990;1032:177-89.
28. Ueno H, Mochizuki H, Hatsuse K, Hase K, Yamamoto T. Indicators for treatment strategies of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 2000;231:59-66.
29. Cromheecke M, De Jong KP, Hoekstra HJ. Current treatment for colorectal cancer metastatic to the liver. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:451-63.
30. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrence of colorectal cancer. A prospective randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41:1127-33.
31. Glover C, Douse P, Kane P, Karani J, Meire H, Mohammadtaghi S, et al. Accuracy of investigations for asymptomatic colorectal liver metastases. *Dis Colon Rectum* 2002;45:476-84.
32. Takahashi S, Inoue K, Konishi M, Nakagouri T, Kinoshita T. Prognostic factors for poor survival after repeat hepatectomy in patients with colorectal liver metastases. *Surgery* 2003;133:627-34.
33. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem* 2001;47:624.
34. Anónimo. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:2843-77.
35. Seifert JK, Junginger T. Prognostic factors for cryotherapy of colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* 2004;30:34-40.
36. Polichronidis AD, Tsaroucha AK, Anagnostoulis SK, Efstathiou EE, Georgiadis PG, Somopoulos CE. Serum levels of c-erbB-2 correlate

- with advanced stage and liver metastasis in colorectal cancer. *Folia Med* 2003;45:12-6.
37. Posner MR, Mayer RJ. The use of serologic tumor markers in gastrointestinal malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 1994;8:533-52.
 38. Pleskow DK, Berger HJ, Gyves J, Allen E, McLean A, Podolsky DK. Evaluation of a serologic marker, CA 19-9, in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1989;110:704-9.
 39. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, Egami H, Yokoyama Y, Akagi M. Comparative effectiveness of the tumor diagnostics, CA 19-9, CA 125, and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut* 1987;28:323-9.
 40. Safi F, Berger HG, Bittner R, Büchler M, Krautzberger W. CA19.9 and pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1986;57:779-83.
 41. Hamanaka Y, Hamanaka S, Suzuki M. Sialyl Lewis(a) ganglioside in pancreatic cancer tissue correlates with the serum CA 19-9 level. *Pancreas* 1996;13:160-5.
 42. Mann DV, Edwards R, Ho S, Lau WY, Glazer G. Elevated tumour marker CA19-9: clinical interpretation and influence of obstructive jaundice. *Eur J Surg Oncol* 2000;26:474-9.
 43. Riits RE, Pitt HA. CA19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 1998;7:93-101.
 44. Safi F, Schlosser W, Falkenreick S, Beger HG. CA 19-9 serum course and prognosis of pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 1996;20:155-61.
 45. American Gastroenterological Association. Technical review on the epidemiology, diagnosis and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
 46. Forsmark CE, Lambiase L, Vogel SB. Diagnosis of pancreatic cancer and prediction of unresectability using the tumor-associated antigen CA19-9. *Pancreas* 1994;9:731-4.
 47. Safi F, Schlosser W, Falkenreick S, Beger HG. Prognostic value of CA19-9 serum course in pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:253-9.
 48. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988;33:1223-5.
 49. Galizia G, Lieto E, Ferraraccio F, Castellano P, De Vita F, Orditura M, et al. A true splenic cyst producing carbohydrate antigen 19-9 and cancer antigens 50 and 125, but not interleukin 10. *Dig Surg* 2003;20:71-4.
 50. Holtzman RN, Heymann AD, Bordone F, Marinoni G, Barillari P, Wahl SJ. Carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen immunostaining in benign multicystic mesothelioma of the peritoneum. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:944-7.
 51. Yoshida EM, Scudamore CH, Erb SR, Owen DA, Silver HK. Markedly elevated serum CA 19-9 levels in a case of chronic pancreatitis. *Can J Surg* 1995;38:83-6.
 52. Safi F, Roscher FS, Bittner R, Schenkluhn B, Dopfer HP, Beger HG. High sensitivity and specificity of CA 19-9 for pancreatic carcinoma in comparison to chronic pancreatitis: serological and immunohistochemical findings. *Pancreas* 1987;2:398-403.
 53. Mu DQ, Wang GF, Peng SY. p53 protein expression and CA 19.9 values in differential cytological diagnosis of pancreatic cancer complicated with chronic pancreatitis and chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2003;9:1815-8.
 54. Nishida K, Kaneko T, Yoneda M, Nakagawa S, Ishikawa T, Yamane E, et al. Doubling time of serum CA 19-9 in the clinical course of patients with pancreatic cancer and its significant association with prognosis. *J Surg Oncol* 1999;71:140-6.
 55. Takamori H, Hiraoka T, Yamamoto T. Expression of tumor-associated carbohydrate antigens correlates with hepatic metastasis of pancreatic cancer: clinical and experimental studies. *Hepatogastroenterology* 1996;43:748-55.
 56. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J, Kurtzman SH, Sindelar WF, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:343-9.
 57. Schlieman MG, Ho HS, Bold RJ. Utility of tumor markers in determining resectability of pancreatic cancer. *Arch Surg* 2003;138:951-6.
 58. Glenn J, Steinberg WM, Kurtzman SH, Steinberg SM, Sindelar WF. Evaluation of the utility of a radioimmunoassay for serum CA19-9 levels in patients before and after treatment of carcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1988;6:462-8.
 59. Ishii H, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furese J, et al. CA19-9 in evaluating the response to chemotherapy in advanced pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1997;44:279-83.
 60. Halm U, Schumann T, Schieke I, Witzigmann H, Mossner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2000;82:1013-6.
 61. Willett CG, Daly WJ, Warshaw AL. CA 19-9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg* 1996;172:350-2.
 62. Ohara K, Tatsuzaki H, Molotkova NG, Oda T, Yuzawa K, Saida Y, et al. Utility of serum CA 19-9 monitoring in preoperative radiotherapy for pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 2001;48:859-63.
 63. Okusaka T, Okada S, Sato T, Wakasugi H, Saisho H, Furuse J, et al. Tumor markers in evaluating the response to radiotherapy in unresectable pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology* 1998;45:867-72.
 64. Micke O, Bruns F, Schafer U, Kurowski R, Horst E, Willich N. CA 19-9 in the therapy monitoring and follow-up of locally advanced cancer of the exocrine pancreas treated with radiochemotherapy. *Anticancer Res* 2003;23:835-40.
 65. Micke O, Bruns F, Kurowski R, Horst E, DeVries AF, Hausler JW, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:90-7.
 66. Shibamoto Y, Manabe T, Ohshio G, Sasai K, Nishimura Y, Imamura M, et al. High-dose intraoperative radiotherapy for unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:57-63.
 67. Pancreatic Adenocarcinoma Practice Guidelines in Oncology – v.1.2002. National Comprehensive Cancer Network. Comprehensive Cancer Network®.
 68. Takeuchi M, Kondo S, Sugiura H, Katoh H. Pre-operative predictors of short-term survival after pancreatic cancer resection. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2399-403.
 69. Andicocchea A, Vizoso F, Alexandre E, Martínez A, Cruz Díez M, Riera L, et al. Comparative study of carbohydrate antigen 195 and carcinoembryonic antigen for the diagnosis of pancreatic carcinoma. *World J Surg* 1999;23:227-31.
 70. Yiannakou JY, Newland P, Calder F, Kingsnorth AN, Rhodes JM. Prospective study of CAM 17.1/WGA mucin assay for serological diagnosis of pancreatic cancer. CAM17.1/WGA mucin assay for the serological diagnosis of pancreatic cancer. *Lancet* 1997;349:389-92.
 71. Gansauge F, Gansauge S, Parker N, Beger MI, Poch B, Link KH, et al. CAM 17.1-a new diagnostic marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1996;74:1997-2002.
 72. Satake K, Chung YS, Umeyama K, Takeuchi T, Kim YS. The possibility of diagnosing small pancreatic cancer (less than 4.0 cm) by measuring various serum tumors markers. A retrospective study. *Cancer* 1991;68:149-52.
 73. Frena A. Span-1 and exocrine pancreatic carcinoma. The clinical role of a new tumor marker. *Int J Biol Markers* 2001;16:189-97.
 74. Carpela-Holmstrom M, Louhimo J, Stenman UH, Alftan H, Haglund C. CEA, CA 19-9 and CA 72-4 improve the diagnostic accuracy in gastrointestinal cancers. *Anticancer Res* 2002;22:2311-6.
 75. Ventrucci M, Ubalducci GM, Cipolla A, Panella MA, Ligabue A. Serum CA 242: the search for a valid marker of pancreatic cancer. *Clin Chem Lab Med* 1998;36:179-84.
 76. Pasanen PA, Eskelinen M, Partanen K, Pikkarainen P, Penttilä I, Alhava E. A prospective study of serum tumour markers carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigens 50 and 242, tissue polypeptide antigen and tissue polypeptide specific antigen in the diagnosis of pancreatic cancer with special reference to multivariate diagnostic score. *Br J Cancer* 1994;69:562-5.
 77. Suwa H, Ohshio G, Okada N, Wang Z, Fukumoto M, Imamura T, et al. Clinical significance of serum p53 antigen in patients with pancreatic carcinomas. *Gut* 1997;40:647-53.
 78. Nanashima A, Yamaguchi H, Nakagoe T, Matsuo S, Sumida Y, Tsuji T, et al. High serum concentrations of sialyl Tn antigen in carcinomas of the biliary tract and pancreas. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1999;6:391-5.
 79. Zhao XY, Yu SY, Da SP, Bai L, Guo XZ, Dai XJ, et al. A clinical evaluation of serological diagnosis for pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 1998;4:147-9.
 80. Manzanera M, Jiménez C, Moreno E, Moreno C, Rodríguez D, Rico P. Tratamiento del colangiocarcinoma hilar. *Cir Esp* 2001;69:159-68.
 81. Leong A, Sormunen R, Tsui W, Liew CT. HEP PAR 1 and selected antibodies in the immunohistological distinction of hepatocellular carcinoma from cholangiocarcinoma, combined tumors and metastatic carcinoma. *Histopathology* 1998;33:318-24.

82. Kawahara N, Ono M, Taguchi K, Okamoto M, Shimada M, Takenaka K, et al. Enhanced expression of trombospondin-1 and hypovascularity in human cholangiocarcinoma. *Hepatology* 1998;28:1512-7.
83. Ashida K, Terada T, Kitamura Y, Kaibara N. Expression of E-caderin, alpha-catenin, beta-catenin and CD44 (standard and variant isoforms) in human cholangiocarcinoma: an immunohistochemical study. *Hepatology* 1998;27:974-82.
84. De Groen PC, Gores GJ, LaRusso NF, Gunderson LL, Nagorney DM. Biliary tract cancers. *N Engl J Med* 1999;341:1368-79.
85. Ramage JK, Donaghy A, Farrant JM, Iorns R, Williams R. Serum tumors markers for the diagnosis of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995;108:865-9.
86. Patel AH, Harnois DM, Klee GG, LaRusso NF, Gores GJ. The utility of CA 19-9 in the diagnoses of cholangiocarcinoma in patients without primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95: 204-7.
87. Hultcrantz R, Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Loof L, Ryden BO, et al. A 3-year prospective study on serum tumor markers used for detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1999;30:669-73.
88. Pitt HA, Nakeeb A, Abrams RA, Coleman J, Piantadosi S, Yeo CJ, et al. Perihilar cholangiocarcinoma. Postoperative radiotherapy does not improve survival. *Ann Surg* 1995;221:788.
89. Nakeeb A, Lipsett PA, Lillemoe KD, Fox-Talbot MK, Coleman J, Cameron JL, et al. Biliary carcinoembryonic antigen levels are a marker for cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol* 1996;171:147.
90. Ritts RE, Nagorney DM, Jacobson DJ, Talbot RW, Zurawski VR Jr. Comparison of preoperative serum CA19-9 levels with results of diagnostic imaging modalities in patients undergoing laparotomy for suspected pancreatic or gallbladder disease. *Pancreas* 1999;9:707-16.
91. Thomas JA, Scriven MW, Puntis MC, Jasani B, Williams GT. Elevated serum CA 19-9 levels in hepatobiliary cystadenoms with mesenchymal stroma. Two case report with immunohistochemical confirmation. *Cancer* 1992;70:1841-6.
92. Ramírez CP, Suárez MA, Santoyo J, Fernández JL, Jiménez M, Pérez JA, et al. Actualización del diagnóstico y el tratamiento del cáncer de vesícula biliar. *Cir Esp* 2002;71:102-11.
93. Strom BL, Maislin G, West SL, Atkinson B, Herlyn M, Saul S, et al. Serum CEA and CA19-9: potential future diagnostic or screening tests for gallbladder cancer? *Int J Cancer* 1990;45: 821-4.
94. Wongkham S, Sheehan JK, Boonla C, Patrakitkomjorn S, Howard M, Kirham S, et al. Serum MUC5AC mucin as a potential marker for cholangiocarcinoma. *Cancer Lett* 2003;195:93-9.