

Marcadores tumorales y reactantes de fase aguda en el diagnóstico del cáncer de páncreas

A.M. Irigoyen Oyarzabal^a, J.A. Amiguet García^b, G. López Vivanco^c, J. Genollá Subirats^d, M.C. Muñoz Villafranca^e, E. Ojembarrena Martínez^a y P. Liso Irurzun^f

^aServicio de Gastroenterología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. ^bHospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza. España. ^cServicio de Oncología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. ^dServicio de Medicina Nuclear. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. ^eHospital San Eloy. Baracaldo. Vizcaya. España. ^fUniversidad de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la precisión diagnóstica de los siguientes parámetros en el diagnóstico del cáncer de páncreas: antígenos carcinoembrionario y polipeptídico tisular, hidrato de carbono 19,9 e hidrato de carbono 50, alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina y ceruloplasmina.

PACIENTES Y MÉTODO: Se ha estudiado de modo prospectivo a 58 pacientes con cáncer de páncreas, 40 con pancreatitis alcohólica y 40 controles sanos, en quienes se han analizado los parámetros citados. Se analizaron las curvas de características operativas para el receptor (curvas ROC).

RESULTADOS: La especificidad de los antígenos polipeptídico tisular, hidrato de carbono 19,9 e hidrato de carbono 50 para el diagnóstico de cáncer frente a pancreatitis crónica fue del 87,5, el 90 y el 95%, respectivamente, con una sensibilidad cercana al 90%. Aunque la alfa-1-antitripsina, alfa-2-macroglobulina y ceruloplasmina se hallaban elevadas en sujetos con cáncer respecto a la pancreatitis, su especificidad era menor, en torno al 65%. Por otro lado, los antígenos carcinoembrionario y polipeptídico tisular mostraron una asociación positiva con la presencia de metástasis.

CONCLUSIÓN: Los antígenos polipeptídico tisular, hidrato de carbono 19,9 e hidrato de carbono 50 resultan de utilidad en el diagnóstico del cáncer de páncreas frente a la pancreatitis crónica.

TUMORAL MARKERS AND ACUTE-PHASE REACTANTS IN THE DIAGNOSIS OF PANCREATIC CANCER

OBJECTIVE: To analyze the diagnostic accuracy of the following parameters in the diagnosis of pancreatic cancer: car-

cinoembryonic antigen (CEA), tissue plasminogen activator (TPA), carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9), carbohydrate antigen 50 (CA 50), alpha-1-antitrypsin (AAT), alpha-2 macroglobulin (AMG), and ceruloplasmin (CP).

PATIENTS AND METHOD: We prospectively studied 58 patients with pancreatic cancer, 40 with alcoholic pancreatitis and 40 healthy controls, in whom the above-mentioned parameters were analyzed. Receiver operating characteristic curves (ROC curves) were analyzed.

RESULTS: The specificity of TPA, CA 19-9 and CA 50 in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis was 87.5%, 90% and 95% respectively, with a sensitivity of nearly 90%. Although levels of AAT, AMG and CP were higher in patients with cancer than in those with pancreatitis, their specificity was lower, approximately 65%. CEA and TPA showed a positive association with the presence of metastases.

CONCLUSION: TPA, CA 19-9 and CA 50 were useful in the differential diagnosis between pancreatic cancer and chronic pancreatitis.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma ductal de páncreas, que representa el 90% de los cánceres pancreáticos, presenta una incidencia anual en la sociedad occidental de 10/100.000 habitantes de la población total, en progresivo aumento en los últimos 50 años. Es la cuarta causa de muerte por cáncer en el varón después de los cánceres de pulmón, colon y próstata, y la quinta en la mujer después de los de pulmón, mama, colon y ovario-útero. Es más común en el varón que en la mujer (2:1), en el 80% de los casos sucede entre los 60 y 80 años de edad y es poco usual por debajo de los 40 años¹⁻⁴. Las tasas de incidencia en registros españoles oscilan entre 3,3 y 6,8/100.000 habitantes para varones y 1,35-3,6/100.000 para mujeres⁵⁻⁷.

El índice de supervivencia a los 5 años de este tumor sigue siendo en la actualidad inferior al 3,5%, sin haberse

Correspondencia: Dr. A.M. Irigoyen.
 Servicio de Gastroenterología. Hospital de Cruces.
 Pza. de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya. España.
 Correo electrónico: airigoyen@hcrv.osakidetza.net

Recibido el 5-5-2003; aceptado para su publicación el 10-7-2003.

modificado en los últimos años a pesar de los avances en el tratamiento oncológico.

La respuesta de fase aguda⁸ es un proceso que está presente no sólo en los pacientes afectados de procesos inflamatorios crónicos, como la colitis ulcerosa en período de inactividad clínica, en los que se ha podido demostrar el incremento de alfa-1-antitripsina (AAT) o alfa-1-proteasa inhibitor⁹, sino también en los que presentan procesos neoplásicos, en quienes se comunica la elevación de AAT y ceruloplasmina¹⁰. Con respecto al cáncer de páncreas, hay series que muestran disminución¹¹ o elevación¹² séricas de la alfa-2-macroglobulina (AMG), aumento de la AAT¹¹⁻¹⁵ y aumento de la ceruloplasmina¹³. Por todo ello se ha planteado el presente trabajo, dirigido a estudiar las posibles modificaciones cuantitativas de las proteínas reactantes de fase aguda de acción inhibidora de las proteinas AAT y AMG y de la ceruloplasmina de función antioxidante en las pancreatitis crónicas en estadios clínicos no activos y en el carcinoma de páncreas.

Asimismo se han determinado 4 marcadores tumorales séricos de amplio uso en la práctica actual, como son los antígenos carcinoembrionario (CEA), polipeptídico tisular (TPA), hidrato de carbono 19,9 (CA-19-9) e hidrato de carbono 50 (CA-50).

El objetivo de este estudio fue analizar la sensibilidad y especificidad de las 3 proteínas reactantes de fase aguda antes mencionadas y de los 4 marcadores tumorales séricos en el diagnóstico del cáncer de páncreas y de la pancreatitis crónica alcohólica, así como el comportamiento de todos los parámetros analizados en relación con el estadio del cáncer de páncreas.

PACIENTES Y MÉTODO

Se estudió de modo prospectivo a 98 pacientes (58 con cáncer de páncreas y 40 con pancreatitis crónica alcohólica), seleccionados de modo consecutivo en un período de 4 años en los Hospitales de Cruces y San Eloy, ambos de Baracaldo (Vizcaya), y 40 controles sanos. En la tabla I se presentan los datos demográficos.

Cáncer de páncreas

El diagnóstico de los casos de cáncer de páncreas se hizo en 26 pacientes (44,8%) mediante confirmación histológica de adenocarcinoma ductal exocrino. En 17 pacientes (29,3%) el diagnóstico de cáncer pancreático se estableció mediante laparotomía, y en 15 (25,9%) mediante tomografía axial computarizada (TAC) abdominal y otras técnicas de imagen, además de realizarse el seguimiento de la evolución clínica. A todos los pacientes diagnosticados de cáncer, salvo a 2, se les había efectuado una TAC abdominal. Se excluyó del estudio a los pacientes con cáncer de ampolla de Vater, duodenal o de vía biliar distal, así como a los que presentaban adenocarcinomas quísticos pancreáticos. Los casos de cáncer pancreático se estadificaron según la clasificación TNM de Sobin et al¹⁶. Se conoció la fecha de fallecimiento en todos los casos y se calculó el tiempo de supervivencia desde la fecha de diagnóstico hasta la muerte. En los 9 casos en los que la supervivencia superó los 12 meses, el diagnóstico se basó en la histología o en los hallazgos quirúrgicos. Se tuvo en cuenta el inicio de los síntomas, con objeto de calcular el retraso diagnóstico (tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico). En la tabla II se presentan los datos clínicos más relevantes.

Pancreatitis crónica

El grupo de 40 pacientes con pancreatitis crónica alcohólica estaba formado por sujetos que presentaban las siguientes características: todos

TABLA I. Datos demográficos de los sujetos incluidos en el estudio

	Cáncer	Pancreatitis	Controles
Edad media ± DE	66,6 ± 13,6	48,7 ± 10,4	50,4 ± 6,5
Sexo (varón:mujer)	32:26	39:1	23:17
Consumo de tabaco	32,8%	82,5%	
Consumo de alcohol	29,3%	100%	

TABLA II. Aspectos clínicos de los pacientes con cáncer de páncreas

Estadio	
I	3
II	6
III	11
IV	38
Retraso diagnóstico	
Rango	12-274 días
Mediana	60,5 días
Tratamiento	
Cirugía con intención curativa	6
Cirugía paliativa	19
Derivación biliar (radiografía)	2
Prótesis endoscópica	1
Medicopaliativo	30
Supervivencia	
Rango	3-953 días
Mediana	171 días

eran consumidores de más de 100 g diarios de alcohol durante 10 o más años de forma ininterrumpida hasta la fecha de la extracción y habían presentado 2 o más crisis de pancreatitis aguda antes de la inclusión en el estudio. Para la inclusión no se exigió en todos los pacientes la presencia de alteraciones morfológicas demostrables mediante ecografía, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o TAC, y tampoco la presencia de insuficiencia funcional exocrina. No obstante, en 31 de los 40 pacientes había alteraciones morfológicas (observadas por TAC o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) indicativas de pancreatitis crónica.

Controles sanos

Procedían del Centro Vasco de Transfusiones y Hemoderivados del Hospital de Galdácano.

Parámetros analizados

Se recogieron de modo prospectivo los datos demográficos y clínicos, y se extrajeron muestras de sangre para las siguientes determinaciones analíticas: CEA, TPA, CA-19-9, CA-50, AAT, AMG y ceruloplasmina.

Método analítico

Se utilizó la inmunodifusión radial cuantitativa de Mancini para cuantificar las proteínas reactantes de fase aguda. Para el análisis de los antígenos tumorales se empleó el análisis inmunorradiohistológico o IRMA.

Análisis estadístico

Para el análisis de los resultados se ha utilizado el paquete estadístico SPSS, versión 8.0. Inicialmente se analizó la normalidad de las variables mediante la prueba de Shapiro-Wilks, o la de Kolmogorov-Smirnov si procedía. Si estos tests resultaban significativos, a la hora de comparar casos y controles se emplearon las pruebas no paramétricas de Mann-Whitney y de Kruskal-Wallis. Cuando la distribución se ajustaba a la normalidad se aplicó el test de la t de Student.

Se ha utilizado la misma aplicación para construir las curvas de características operativas para el receptor (ROC) y calcular el punto de corte óptimo, con sus respectivas sensibilidad y especificidad para cada variable dada.

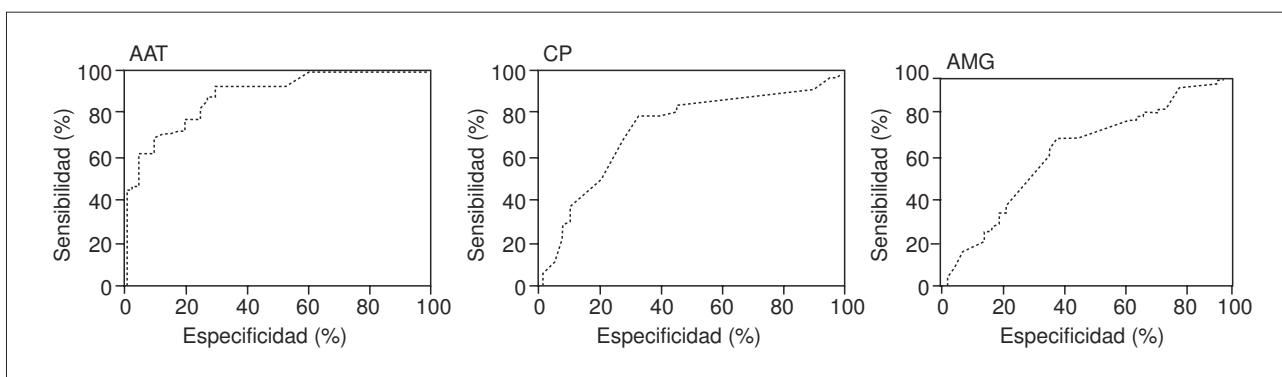


Fig. 1. Curvas ROC de alfa-1-antitripsina (AAT), ceruloplasmina (CP) y alfa-2-macroglobulina (AMG) en el cáncer de páncreas frente a la pancreatitis.

TABLA III. Valores promedio (\pm desviación estándar) de los parámetros analizados, con valor de p

	Cáncer	Pancreatitis	Controles	p
CEA	46,8 \pm 198,6	2,8 \pm 2,7	2,8 \pm 1,2	NS
TPA	379,6 \pm 357,4	83,9 \pm 49,9	45,9 \pm 20,1	> 0,001
CA-19-9	25.482,7 \pm 82.137,5	916,4 \pm 5.570,9	12,2 \pm 2,8	> 0,05
CA-50	6.475,5 \pm 20.434,2	16,2 \pm 19,8	7,9 \pm 5,4	> 0,05
AAT	427,2 \pm 132,7	235,8 \pm 88,6	184,8 \pm 41,4	> 0,001
AMG	198,1 \pm 68,5	172,8 \pm 81,2	187,8 \pm 60,7	NS
CP	41,4 \pm 11,6	33,6 \pm 7,6	29 \pm 4,7	> 0,001

CEA: antígeno carcinoembionario; TPA: antígeno polipeptídico tisular; CA-19-9: antígeno hidrato de carbono 19,9; CA-50: antígeno hidrato de carbono 50; AAT: alfa-1-antitripsina; AMG: alfa-2-macroglobulina; CP: ceruloplasmina; NS: no significativo.

TABLA IV. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de los diversos parámetros, comparando a los pacientes con cáncer de páncreas (supuesta una prevalencia del 60%) con pacientes con pancreatitis crónica

Parámetro	Valor de corte	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Valor predictivo positivo (%)	Valor predictivo negativo (%)
CEA	2	70,7	55	70,2	55,6
TPA	132	87,9	87,5	91,5	83
CA-19-9	50	89,7	90	93	85
CA-50	42	89,7	95	94	86
AAT	250	93	70	82	87
AMG	178	70,7	60	72,6	58
CP	36	79	67	78	68

CEA: antígeno carcinoembionario; TPA: antígeno polipeptídico tisular; CA-19-9: antígeno hidrato de carbono 19,9; CA-50: antígeno hidrato de carbono 50; AAT: alfa-1-antitripsina; AMG: alfa-2-macroglobulina; CP: ceruloplasmina.

RESULTADOS

Reactantes de fase aguda y marcadores tumorales

Para su estudio se analizó la normalidad de las variables, y el test de Shapiro-Wilks, o el de Kolmogorov-Smirnov si procedía, resultó inferior a 0,05 en todas ellas. Para comparar casos y controles se usó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, cuyo resultado fue significativo en todas las variables (salvo para la AMG), lo que indica una distribución no homogénea de éstas en los grupos casos y controles (salvo para la AMG).

En la tabla III se presentan por subgrupos los valores promedio de los parámetros analizados con su desviación estándar. En las figuras 1 y 2 se representan las curvas ROC de los reactantes y de los marcadores tumorales, respectivamente, en la comparación del cáncer de páncreas frente a pancreatitis crónica, y en la tabla IV se recogen los valores de corte, con sus respectivas sensibilidad y especificidad, obtenidas de dichas curvas ROC.

Retraso diagnóstico

Se calculó restando a la fecha del diagnóstico de cáncer de páncreas la fecha del inicio de los síntomas. Su rango osciló entre 12 y 274 días, con una mediana de 60,5 días. La media y desviación estándar fueron de $71,2 \pm 54,6$ días.

Metástasis hepáticas

De los 58 pacientes con cáncer, 23 tenían metástasis y, de éstos, 22 presentaban metástasis hepáticas.

Se compararon de modo bilateral los reactantes de fase aguda (AAT, AMG y ceruloplasmina) y los marcadores tumorales (CEA, TPA, CA-19-9 y CA-50) objeto del estudio mediante la U de Mann-Whitney entre los sujetos con metástasis hepáticas ($n = 22$) frente a los que no las presentaban ($n = 36$). Estos últimos tenían valores inferiores, pero sólo resultaban significativas las diferencias en los marcadores CEA y TPA, según se muestra en la tabla V.

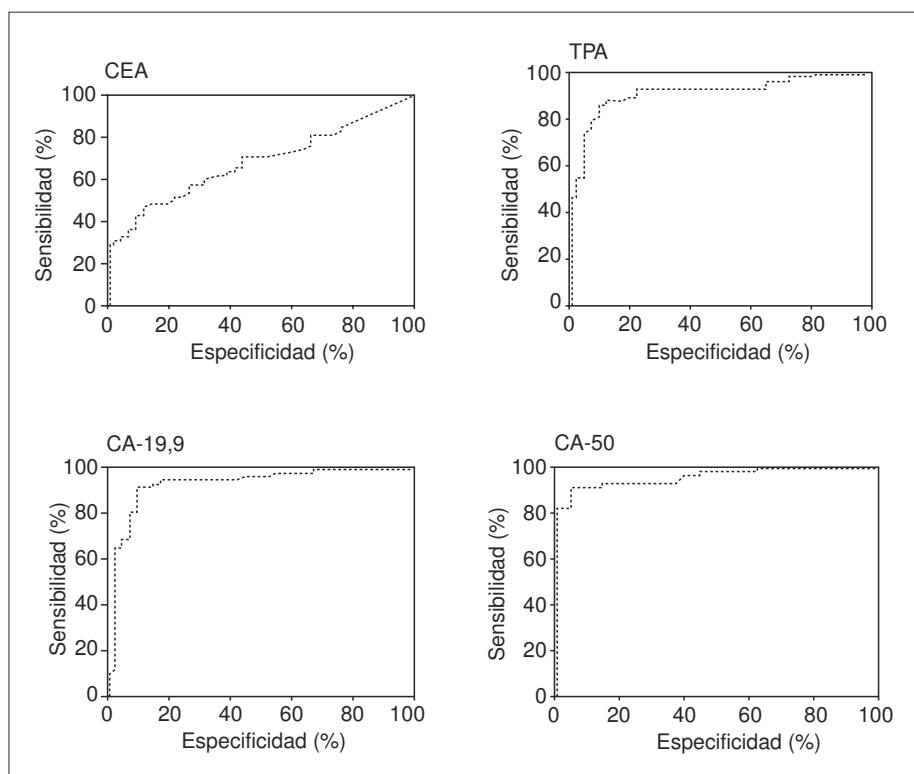


Fig. 2. Curvas ROC de los antígenos carcinoembionario (CEA), polipeptídico tisular (TPA), hidrato de carbono 19,9 (CA-19-9) e hidrato de carbono 50 (CA-50) en el cáncer de páncreas frente a la pancreatitis.

Supervivencia

Se analizó la supervivencia de los pacientes. Su distribución fue muy heterogénea (Kolmogorov-Smirnov < 0,0001), con un rango de 3 a 953 días. Las cifras correspondientes al percentil 25, a la mediana y al percentil 75 fueron 29, 80 y 180 días, respectivamente.

Se analizó la correlación entre las cifras de los reactantes de fase aguda y los marcadores tumorales con la supervivencia en días. El resultado de este análisis fue negativo para cada uno de los parámetros analizados, sin que se pudieran correlacionar las expectativas de vida con las cifras de marcadores tumorales o de reactantes de fase aguda.

Seguidamente se calculó la supervivencia por subgrupos, según el tratamiento recibido. En los operados con intención curativa el rango fue de 37 a 1.017 días, con un promedio de 393,5 y una desviación típica de 360 días. En los demás pacientes dichos valores fueron de 53 a 600 días y de 203,9 y 131,7 días, respectivamente. En el subgrupo de estadios I y II que no fueron sometidos a cirugía curativa dichos valores fueron de 59 a 600 y de 194,8 y 188,5 días, respectivamente. Las diferencias no resultaron estadísticamente significativas, acaso debido al pequeño tamaño de los subgrupos correspondientes a los estadios I y II.

Estadio

En la tabla VI se presentan los resultados analíticos en función de la estadificación, que únicamente presenta correlación con los valores de CEA y AMG.

TABLA V. Marcadores tumorales y reactantes de fase aguda en función de la presencia de metástasis hepáticas

	Con metástasis	Sin metástasis	Significación
CEA	17 ± 48,7	96 ± 302,3	0,01
TPA	305 ± 298,8	501 ± 412,8	0,045
CA-19-9	16.893 ± 56.914	39.539 ± 108.920,9	0,075
CA-50	3.084 ± 9.680,6	12.025 ± 29.382,9	0,1
AAT	437 ± 137,7	411 ± 128	0,38
AMG	193 ± 63,2	207 ± 76,3	0,22
CP	41 ± 9,3	42 ± 14,5	0,57

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

CEA: antígeno carcinoembionario; TPA: antígeno polipeptídico tisular; CA-19-9: antígeno hidrato de carbono 19,9; CA-50: antígeno hidrato de carbono 50; AAT: alfa-1-antitripsina; AMG: alfa-2-macroglobulina; CP: ceruloplasmina.

DISCUSIÓN

El porcentaje de casos de cáncer de páncreas con confirmación histológica en nuestra serie de casos (del 44,8%) es bastante parecido al recogido en pacientes con cáncer de páncreas incluidos en varios registros de tumores de España³, ya que el cáncer de páncreas es uno de los tumores con un porcentaje menor de casos con confirmación histopatológica.

Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo de 167 pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas¹⁷, con el objeto de analizar la supervivencia para tratar de mejorar la estrategia diagnóstica y terapéutica. En él se concluye que se diagnosticó tardíamente a la mayoría de los pacientes y, en consecuencia, pocos fueron candidatos a cirugía radical. Este hecho se produjo asimismo en nuestro estudio, como se observa en el alto porcentaje de estadios avanzados.

TABLA VI. Marcadores tumorales y reactantes de fase aguda en función del estadio

Estadio	I	II	III	IV
CEA	0,7 ± 0,9	19,7 ± 40,9	25,2 ± 76,6	61,0 ± 241,5
TPA	793,3 ± 429,6	396,2 ± 429,5	226,5 ± 131,2	388,6 ± 369,1
CA-19-9	12.074,3 ± 20.087	4.601,5 ± 8.132	44.276,1 ± 96.770	24.398 ± 87.408
CA-50	5.202,7 ± 8.618,2	10.454,5 ± 21.804,3	1.848,6 ± 3.572,9	7.287 ± 23.702
AAT	330,7 ± 154,4	428,7 ± 137,5	437,1 ± 132	431,7 ± 133,3
AMG	150,0 ± 38	161,0 ± 55,2	178,0 ± 63	213,6 ± 69,9
CP	43,3 ± 13,3	42,0 ± 11,6	40,2 ± 9	41,5 ± 12,5

Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

CEA: antígeno carcinoembriionario; TPA: antígeno polipeptídico tisular; CA-19-9: antígeno hidrato de carbono 19,9; CA-50: antígeno hidrato de carbono 50; AAT: alfa-1-antitripsina; AMG: alfa-2-macroglobulina; CP: ceruloplasmina.

El significado del incremento de la AAT sérica en los procesos neoplásicos como el cáncer de páncreas se deriva de la función inhibidora de las serinproteasas¹⁸, ya que se ha demostrado que en este tipo de neoplasias existe una gran variabilidad en la concentración de tripsina en el suero¹⁹, así como que las células tumorales pancreáticas producen enzimas proteolíticas semejantes a la tripsina, localizadas en la membrana²⁰, lo que podría producir una elevación de los valores séricos de AAT, como se ha podido comprobar, junto al aumento de actividad tipo tripsina en el carcinoma de colon²¹.

El incremento de las cifras séricas de AAT podría explicarse, entre otras razones, por el estímulo debido a la inflamación peritumoral más o menos desarrollada en el cáncer²², y concretamente en el de páncreas²³, o bien por una acción directa de las proteasas sobre el hepatocito²⁴, entre las que podría actuar la tripsina liberada por la propia tumoración, y el significado del incremento de AAT sería la captación e inactivación de tripsina dada la demostrada intervención de esta enzima proteolítica en la expansión tumoral.

El incremento de la ceruloplasmina en el suero da lugar a una importante acción barredora de los radicales libres de oxígeno²⁵, producidos en los tumores malignos a causa de alteraciones en las crestas mitocondriales de las células neoplásicas y de la relativa hipoxia debida al menor aporte de oxígeno a la cadena respiratoria por la relativa incapacidad de la angiogénesis, así como por la intervención de los peroxisomas y las plaquetas activadas, factores todos ellos que ocasionan el incremento en el suero de radicales libres de oxígeno detectado por la cuantificación de dienos conjugados séricos²⁶.

En un reciente trabajo²⁷ se ha determinado la precisión diagnóstica de 3 marcadores tumorales séricos (CEA, CA-19-9 y CA-125) en pacientes con clínica indicativa de cáncer pancreático y en el diagnóstico diferencial entre la pancreatitis crónica y el cáncer pancreático. La utilidad diagnóstica mayor la tuvo el CA-19-9, como ya es habitual, puesto que se viene utilizando como principal marcador tumoral para el cáncer pancreático. Sin embargo, en este estudio fue necesario utilizar valores 3 veces más elevados que el límite superior del intervalo de referencia (100 U/ml) para que dicho antígeno mantuviera una especificidad del 90% en el diagnóstico diferencial entre la pancreatitis crónica y el cáncer de páncreas.

En la tabla III se recogen la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de los 4 marcado-

res tumorales para valores de corte óptimos, en pacientes con cáncer de páncreas frente a pacientes con pancreatitis crónica alcohólica.

En las curvas ROC se observa gráficamente cuáles son los mejores resultados y cuáles son los peores, como en el caso del CEA, donde se objetiva que la prueba sigue la diagonal que va del ángulo inferior izquierdo al superior derecho, asociándose cada incremento de la sensibilidad a una pérdida de igual magnitud de la especificidad.

No existen muchos estudios sobre la expresión del TPA, una proteína producida por tejidos de crecimiento rápido, en el cáncer de páncreas, pero en algunos trabajos ha presentado una buena sensibilidad^{28,29}, por lo que en la actualidad no puede desestimarse. También en nuestro trabajo presenta unos resultados aceptables.

El CA-50 se ha considerado hasta la actualidad un marcador con sensibilidad y especificidad algo inferiores a las del CA-19-9. Sin embargo, es capaz de identificar una neoplasia en pacientes Lewis negativos. En nuestro estudio el CA-50 ha dado resultados equiparables a los del CA-19-9.

No hallamos relación entre ninguno de los 7 parámetros séricos analizados y la supervivencia. Tampoco las diferencias de supervivencia según el estadio patológico alcanzaron significación estadística, lo que puede explicarse por el escaso número de individuos en estadios tempranos.

El CEA y la AMG se elevaron en relación con el estadio tumoral de forma significativa, y el CEA y el TPA también se elevaron significativamente en presencia de enfermedad metastásica hepática.

Según los resultados de este estudio, los valores séricos del TPA, el CA-19-9 y el CA-50 muestran una mayor precisión diagnóstica en la sospecha de cáncer de páncreas frente a pancreatitis crónica que el resto de los parámetros séricos analizados.

BIBLIOGRAFÍA

- Cello PC. Carcinoma of the pancreas. En: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH, editors. Gastrointestinal and liver diseases: pathophysiology, diagnosis, management. Philadelphia: WB Saunders Co., 1997; p. 1682-94.
- Murr MM, Sarr MG, Oishi AJ, Van Heerden JA. Pancreatic cancer. CA Cancer J Clin 1994;44:304-18.

3. Malats N, Costafreda S. Epidemiología del cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:438-43.
4. Di Magno EP, Reber HA, Temporo MA. AGA technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 1999;117:1464-84.
5. Izarzugaza MI. Epidemiología. Algunos aspectos del cáncer de páncreas. *Gastrum* 1994;103:10-6.
6. González J, Truhan N, Turienzo E, Martínez D, Flórez L. Epidemiología del cáncer exocrino de páncreas en el Principado de Asturias 1973-1992. *Rev Esp Enf Digest* 1995;67:563-7.
7. Carballo F, Quevedo J, García A, Ochoa R, Morente M, Bienvenido A, et al. Epidemiología y características clínicas del cáncer de páncreas en la provincia de Guadalajara. *Cir Esp* 1993;53:19-22.
8. Gordon AH, Koj A. Regulation of synthesis of acute phase proteins. En: *The acute phase-response to injury and infection*. Vol 10. New York: Elsevier, 1985.
9. Amiguet JA, Sagüés J, Muñoz MA, Zozaya J, Conchillo F. Detección del grado de actividad de la colitis ulcerosa. Comportamiento de alfa-1-proteinasa inhibidor y alfa-2-macroglobulinas séricas. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1989;75:345-7.
10. Uriarte B, Amiguet JA. Proteínas plasmáticas reactantes de fase aguda en el diagnóstico y pronóstico en el carcinoma ductal infiltrante de mama. *Oncología* 1990;12:330-3.
11. Buamah PK, Skillen AW. Concentrations of protease and anti-protease in serum of patients with pancreatic cancer. *Clin Chem* 1985;31:876-7.
12. Roeise O, Sivertsen S, Ruud TE, Bouma BN, Stadaas JO, Aasen AO. Studies on components of the contact phase system in patients with advanced gastrointestinal cancer. *Cancer* 1990;65: 1355-9.
13. Basso D, Fabris C, Del Favero G, Meggiato T, Panozzo MP, Fogar P, et al. Acute phase proteins in chronic pancreatic disease. *Acta Gastroenterol Belg* 1989;52:399-405.
14. Trichopoulos D, Tzonou A, Kalaphothaki V, Sparos L, Kremastinou T, Skoultari M. Alpha-1-antitrypsin and survival in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 1990;45:685-6.
15. Tountas Y, Sparos L, Theodoropoulos Ch, Trichopoulos D. Alpha-1-antitrypsin and cancer of the pancreas. *Digestion* 1985; 31:37-40.
16. Sabin LH, Wittekind CH, editors. *TNM classification of malignant tumours*. 5th ed. New York: John Wiley, 1997.
17. Boadas J, Balart J, Capellà G, Lluís F, Farré A. Cáncer de páncreas: supervivencia. Bases para una nueva estrategia diagnóstica y terapéutica. *Rev Esp Enferm Dig* 2000;92:316-20.
18. Travis J, Jonshon D. Human alpha-1-proteinase inhibition. En: Lorand L, editor. *Methods enzymol*. New York: Acad Press, 1981; p. 754-65.
19. Rudell WS, Mitchell CJ, Hamilton I, Leek JP, Kelleher J. Clinical value of serum immunoreactive trypsin concentration. *Br Med J* 1981;283:1429-32.
20. Chu TM, Van Dusen L, Harvey SR, Killian CS, Douglass HO. Plasma membrane associated protease activity in human pancreatic cancer. *Cell Mol Biol* 1979;24:285-9.
21. Amiguet JA, Jiménez J, Monreal I, Hernández NJ, López Vivanco G, Vidan JR, et al. Serum proteolytic activities and antiproteases in human colorectal carcinoma. *J Physiol Biochem* 1998;54:9-13.
22. Pardo FJ. Anatomía patológica general y especial de las neoplasias. Madrid: Científico Médica, 1988; p. 160.
23. Rufián S, Padillo FJ, Gallardo JM. Cáncer de páncreas. *Medicine* 1996;13:505-10.
24. Koj A. Acute phase reactants. Their synthesis, turnover and biological significance. En: Allison AC, editor. *Structure and function of plasma proteins*. London: Plenum Press, 1974; p. 73-131.
25. Marklund SL. Ceruloplasmin, extracellular superoxide-dismutase and scavenging of peroxide anion radicals. *J Free Radicals Biol Med* 1986;2:255-60.
26. Jiménez FJ. Diagnóstico biológico del carcinoma de colon. Estudio en el suero de actividades proteolíticas, peroxidativas e interleuquina-1 [tesis doctoral]. Pamplona: Universidad de Navarra, 1990.
27. Clavé P, Boadas J, González-Carreño P, Mora J, Pérez G, Martínez A, et al. Precisión diagnóstica de los métodos de imagen y de los marcadores tumorales séricos en el cáncer de páncreas. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22:335-41.
28. Panucci A, Fabris C, Del Favero G, Basso D, Di Mario F, Marchioro L, et al. Is tissue polypeptide antigen more accurate than serum CEA for diagnosing pancreatic cancer? *J Clin Pathol* 1986;39:75-7.
29. Plebani M, Basso D, Del Favero G, Ferrara CH, Meggiato T, Fogar P, et al. Clinical utility of TPS, TPA and CA-19-9 measurement in pancreatic cancer. *Oncology* 1993;50:436-40.