

## ORIGINALIAES

# Variabilidad de las concentraciones séricas de CA 125 en mujeres sanas en función de la edad, situación hormonal y otras condiciones

B. Barceló, A. Barceló, M. Riesco, G. Pérez, B. Castanyer y M. Vila

Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. España.

## ABSTRACT

Knowledge of the factors influencing serum concentrations of CA 125 have led the validity of a single cut-off value to be questioned. The aims of the present study were to evaluate CA 125 levels according to age, menopause, body mass index (BMI), smoking, parity, variability during the menstrual cycle, biological variation, index of individuality (II), and critical difference (CD). Sixty-five healthy women distributed in 2 groups, non-menopausal and menopausal, were included.

The main results of the study demonstrate that there is a clear relationship between CA 125 levels and age: serum levels of CA 125 were significantly lower in menopausal women than in non-menopausal women, with 95th percentiles of 30.52 U/ml and 18.30 U/ml, respectively. No variations were found during the menstrual cycle, although a CA 125 value higher than the conventional cut-off value was observed during the follicular phase. In non-menopausal women, intra- and interindividual biological variations were 14.23% and 43.57%, while in menopausal women interindividual biological variation was 36.25%. CD was 42.73% and II was 0.11. No significant differences were found between smokers and nonsmokers or according to parity. No relationship was found between CA 125 levels and BMI.

In conclusion, knowledge of the factors influencing serum concentrations of CA 125 according to different physiologic and clinical factors and careful adjustment of cut-off values could improve interpretation and identification of subgroups at risk for ovarian carcinoma.

## INTRODUCCIÓN

La medida de antígenos asociados a tumores en suero utilizando anticuerpos monoclonales se ha convertido en una herramienta importante en el tratamiento de pacientes con cáncer. Concretamente, el marcador tumoral CA 125 se utiliza en la práctica habitual en los laboratorios para el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario.

El CA 125 es una glucoproteína de elevado peso molecular, descrita por Bast et al<sup>1</sup>. Mediante inmunohistoquímica se ha comprobado su presencia en las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix y fondo vaginal), así como en mesotelios: pleura, pericardio y peritoneo.

La principal utilidad del CA 125 es el control del cáncer de ovario. El aumento de las concentraciones de CA 125 también se ha relacionado con otras enfermedades malignas y benignas; entre las malignas, casos de cáncer de mama, endometrio, gastrointestinal, pulmonar y hematológico<sup>2</sup>, y entre las benignas, enfermedades de útero, hígado, tracto gastrointestinal, pulmonar y cardíacas<sup>3</sup>.

En la actualidad, la utilización del CA 125 en el cribado de cáncer de ovario es el aspecto que más controversia genera, fundamentalmente debido a la baja incidencia de la enfermedad. De hecho, el cribado en mujeres no menopáusicas no está recomendado por el National Institutes of Health (NIH) Consensus Panel, excepto para mujeres con una historia familiar de primer grado de cáncer de ovario o individuos con uno de los síndromes de cáncer hereditario<sup>4</sup>. En mujeres menopáusicas, las diferentes estrategias diagnósticas han sido criticadas por el bajo valor predictivo positivo resultado de las bajas sensibilidad y especificidad en programas de cribado y la observación de que sólo alrededor de la mitad de las mujeres en estadios tempranos de cáncer de ovario presenta valores elevados de CA 125.

Aceptado para su publicación el 22 de diciembre de 2005.

A pesar de las bajas especificidad y sensibilidad del CA 125 en la detección precoz del cáncer de ovario, su cuantificación se utiliza ampliamente para el diagnóstico diferencial de masas anexales<sup>5</sup>, el control de la progresión de la enfermedad, la respuesta al tratamiento del cáncer de ovario y en la recurrencia de la enfermedad tras intervención quirúrgica o quimioterapia del cáncer de ovario.

El valor de referencia más frecuentemente utilizado del CA 125 fue el establecido por Bast et al<sup>6</sup>, en 35 U/ml. Se calculó utilizando el p99, a partir de 888 determinaciones realizadas a 537 varones y 351 mujeres aparentemente sanos donantes de sangre con una media de edad de 34 años. El valor de referencia (valor límite) fue validado en un grupo (n = 101) de mujeres con cáncer de ovario demostrable quirúrgicamente. Sin embargo, no fue diseñado para el diagnóstico precoz. Los primitivos radioinmunoensayos, incluido el original, podían dar resultados discordantes e incluso discrepantes entre ellos. En el momento actual se dispone de una segunda generación que se fundamenta en el uso de dos tipos diferentes de anticuerpos, con los que se han mejorado la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Estos estudios se han calibrado de tal forma que producen valores similares a los de la primera generación<sup>7</sup>.

Cada sujeto tiene unas características específicas que pueden predecir diferencias respecto a los valores de CA 125 considerados normales. Por ello, la mejoría de los conocimientos relativos a los factores que influyen en las concentraciones séricas de CA 125 ha conducido a que diversos autores<sup>8,9</sup> se cuestionen la validez de un único valor límite y a proponer el uso de otros en función de la edad, el estado hormonal o situaciones clínicas específicas de las mujeres a las que se les determine la concentración de este marcador.

Este estudio tiene como objetivos valorar la concentración del marcador tumoral sérico CA 125 en función de: a) la edad; b) la presencia o ausencia de menopausia; c) el índice de masa corporal (IMC); d) el hábito tabáquico; e) el número de hijos; f) la variabilidad del CA 125 durante las distintas fases del ciclo menstrual, y g) la variabilidad biológica intraindividual ( $CV_w$ ), interindividual ( $CV_b$ ) y total ( $CV_T$ ), el índice de individualidad y la diferencia crítica de este marcador tumoral.

## MATERIAL Y MÉTODO

### Sujetos

Se incluyó a 65 mujeres que se distribuyeron en dos grupos (no menopáusicas y menopáusicas). El

primer grupo estaba constituido por 30 mujeres que presentaban las siguientes características: edad (media  $\pm$  desviación estándar [DE],  $37,62 \pm 8,83$  años), ciclos menstruales regulares, dieta mediterránea, 20 tenían uno o más hijos, ninguna tomaba anticonceptivos orales ni otras medicaciones de interés, 7 eran fumadoras, el IMC fue de  $22,16 \pm 3,02$  kg/m<sup>2</sup> y todas eran de raza caucásica. El segundo grupo estuvo constituido por 35 mujeres y presentó las siguientes características: edad ( $53,82 \pm 4,77$  años), eran menopáusicas (valores de hormona foliculostimulante [FSH] superiores a 50 mU/ml), ninguna estaba en tratamiento hormonal sustitutorio ni otras medicaciones de interés, seguían una dieta mediterránea, 26 tenían uno o más hijos, 8 eran fumadoras, el IMC fue de  $24,44 \pm 3,09$  kg/m<sup>2</sup> y eran de raza caucásica.

Con el objeto de excluir la presencia de una situación patológica, a todas las mujeres se les había realizado recientemente un examen médico y ginecológico. Finalmente, se realizaron las determinaciones de FSH y CA 125.

### Obtención de muestras

Se obtuvo una muestra de sangre mediante venopunción a las 8.00 h de la mañana en ayunas y en fase lútea (día 22) del ciclo menstrual de cada una de las 30 mujeres del primer grupo con ciclos menstruales regulares. Además, a 21 de estas 30 mujeres, se les extrajo muestras de sangre los días 5 (fase folicular temprana) y 14 (fase lútea temprana) del mismo ciclo menstrual.

También se obtuvo una muestra de sangre de las 35 mujeres pertenecientes al grupo de menopausia, en las mismas condiciones que en el grupo anterior.

Posteriormente, las muestras se dejaron durante un período de 30 min a temperatura ambiente para permitir la formación del coágulo y a continuación se centrifugaron a 3.000 r.p.m. durante 15 min. Tras la separación de los sueros obtenidos, se alicuotaron y se congelaron a  $-80$  °C hasta el momento de su análisis.

### Metodología analítica

La determinación de CA 125 se realizó en el analizador ADVIA Centauro® (Bayer) mediante un inmunoensayo intercalado con tecnología quimioluminométrica directa, que usa dos anticuerpos monoclonales de ratón específicos del CA 125. El primer anticuerpo está dirigido contra el dominio antigénico M11, y está marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo está dirigido contra el dominio antigénico OC 125,

y está marcado con fluoresceína. El inmunocloroformo formado con el CA 125 es capturado por el anticuerpo monoclonal de ratón anti fluoresceína unido a partículas paramagnéticas de la fase sólida. El ensayo mide concentraciones de CA 125 hasta 600 U/ml con una concentración mínima detectable de 2 U/ml.

La determinación de FSH se realizó en el mismo analizador mediante un inmunoensayo intercalado con tecnología quimioluminométrica directa, que usa cantidades constantes de dos anticuerpos con especificidad para la molécula de FSH intacta. El primer anticuerpo, presente en el reactivo lumínico, es policlonal de oveja anti-FSH marcado con éster de acridinio. El segundo anticuerpo es monoclonal de ratón anti-FSH unido de forma covalente a partículas paramagnéticas. El ensayo mide concentraciones de FSH hasta 200 mU/ml con una concentración mínima detectable de 0,3 mU/ml.

En cada serie analítica se incluyeron tres materiales de control de calidad interno con diferentes concentraciones, y para aceptar o rechazar la serie se utilizó una multirregla de control de Westgard<sup>10</sup>. Los resultados del control de calidad se utilizaron para estimar la imprecisión analítica interserie ( $CV_a\%$ ) de estas magnitudes, que en ambos casos fue de un 6%. Todas las determinaciones se realizaron en la misma serie analítica.

### Análisis estadísticos

Tras la comprobación de la normalidad mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S), para la comparación de medias se utilizó la prueba estadística de la t de Student para datos independientes. Los resultados se expresan como media  $\pm$  DE. Se calculó el percentil 95 ( $p_{95}$ )<sup>11,12</sup> para calcular el valor límite del CA 125 en ambos grupos de mujeres. Los cambios de las concentraciones de CA 125 durante los ciclos hormonales fueron evaluados mediante la prueba del análisis de la varianza (ANOVA). El cálculo del  $CV_T$  se realizó mediante la fórmula  $CV_T = (CV_w^2 + CV_b^2)^{1/2}$  utilizando las tres determinaciones realizadas durante el ciclo menstrual. El índice de individualidad se calculó mediante el cociente:  $CV_w^2 / CV_b^2$  que valora la utilidad de los límites de referencia poblacionales para una magnitud, que se consideran realmente útiles si el índice de individualidad es  $> 1,4$  e inaceptables si se sitúa por debajo de 0,6. La diferencia crítica para que un cambio de los valores de CA 125 entre dos determinaciones consecutivas se pueda considerar biológicamente significativo se calculó mediante la fórmula  $2,77 \times (CV_a^2 + CV_w^2)^{1/2}$ . Las correlaciones entre el

CA 125 y la edad, el IMC, el hábito tabáquico y el número de hijos se analizaron mediante la prueba de Pearson. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa cuando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Edad

La distribución de los valores de CA 125 en la población estudiada es gaussiana. El efecto de la edad sobre las concentraciones de CA 125 queda reflejado en la figura 1. Puede observarse una relación estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) entre estas dos variables, con un coeficiente de correlación de Pearson ( $r$ ) de  $-0,5856$ .

### Mujeres con y sin menopausia

En el grupo de mujeres sin menopausia que presentaban ciclos regulares la concentración (media  $\pm$  DE) de CA 125 fue de  $16,18 \pm 6,75$  U/ml, el intervalo de concentraciones fue de 6,00-31,40 U/ml. Los valores de FSH fueron de  $3,49 \pm 2,96$  mU/ml y el rango de concentraciones fue de 0,26-14,60 mU/ml. La concentración de CA 125 en mujeres con menopausia fue de  $10,26 \pm 3,72$  U/ml y el intervalo de concentraciones fue de 5,00-19,90 U/ml. Los valores de FSH fueron de  $86,04 \pm 19,66$  mU/ml y el intervalo de concentraciones, de 51,20-139,02 mU/ml. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (fig. 2). El  $p_{95}$  para el grupo de mujeres sin menopausia fue de 30,52 U/ml y de 18,30 U/ml para el grupo de mujeres con menopausia.

### Índice de masa corporal

No se detectó correlación entre las concentraciones de CA 125 (U/ml) y el IMC ( $r = -0,175$ ;  $p = 0,273$ ).

### Hábito tabáquico

En el grupo de mujeres sin menopausia, el 73% no fumaba y presentó una concentración media de CA 125 de 16,60 U/ml, mientras que las fumadoras, un 27%, presentaron una concentración media de 17,38 U/ml. En el grupo de mujeres con menopausia, el 71% no era fumadora y presentó una concentración media de CA 125 de 9,20 U/ml, mientras que las fumadoras, un 29%, presentaron una concentración media de 9,40 U/ml. La diferencia entre los resultados de ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

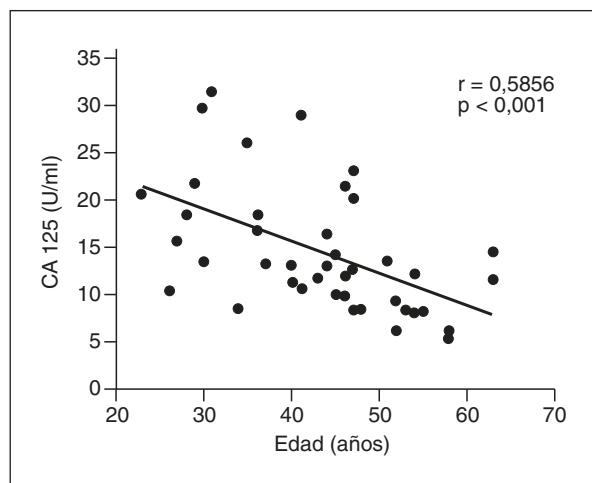


Fig. 1. Efecto de la edad sobre los valores de CA 125 en mujeres aparentemente sanas.

### Número de hijos

En el grupo de mujeres sin menopausia, el 67% había tenido uno o más hijos, mientras que el resto de las mujeres eran nulíparas. Las concentraciones medias de CA 125 en las primeras fueron de 16,11 U/ml, mientras que en el segundo grupo fueron de 17,83 U/ml. En el grupo de mujeres con menopausia el 71% había tenido uno o más hijos, mientras que el resto de las mujeres eran nulíparas. Las concentraciones medias de CA 125 en las primeras fue de 9,63 U/ml, mientras que en el segundo fueron de 8,26 U/ml.

La diferencia entre los resultados de ambos grupos no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

### Variabilidad del CA 125 durante las distintas fases del ciclo menstrual

En el grupo de mujeres con ciclos menstruales regulares, las concentraciones de CA 125 se determinaron tres veces en un mismo ciclo. Hubo una diferencia de 2,66 U/ml entre las medias de las concentraciones de CA 125 medidas en la fase folicular temprana (día 5 desde el inicio de la menstruación), 20,79 U/ml, y la fase lútea (día 22 desde la menstruación), 18,13 U/ml. Esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ).

No obstante, se pudo constatar que una de las mujeres ( $n = 17$ ) presentó el día 5 una concentración de CA 125 superior al valor límite considerado clásico de 35 U/ml (48,90 U/ml), el día 14 una concentración de 36,20 U/ml y el día 22 una concentración de 29 U/ml. Mientras que otra mujer ( $n = 8$ ), a pesar de no

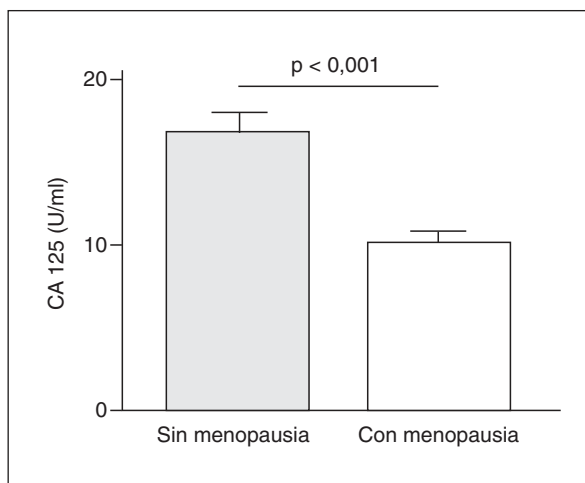


Fig. 2. Efecto de la menopausia sobre las concentraciones de CA 125 en mujeres aparentemente sanas.

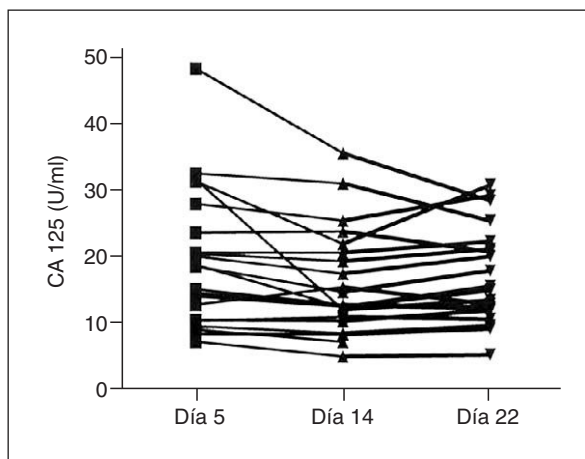


Fig. 3. Concentraciones séricas de CA 125 durante el ciclo menstrual de 21 mujeres aparentemente sanas.

superar en las tres determinaciones del ciclo el valor de 35 U/ml, presentó un descenso muy evidente de las concentraciones de CA 125 los días 14 (12,70 U/ml) y 22 (14,10 U/ml) respecto al día 5 (32,20 U/ml). El resto de variaciones de los valores de CA 125 durante el ciclo menstrual puede verse en la figura 3.

### Variabilidad biológica, índice de individualidad y diferencia crítica del CA 125

Los porcentajes de  $CV_T$ ,  $CV_w$  e  $CV_b$ , así como el índice de individualidad y la diferencia crítica entre

**TABLA I. Variabilidad biológica total, intra e interindividual, índice de individualidad y diferencia crítica del marcador tumoral CA 125 en mujeres sin menopausia**

CV <sub>A</sub> %	6,00	CV <sub>B</sub> %	43,57
CV <sub>T</sub> %	45,83	II	0,11
CV <sub>w</sub> %	14,23	DC%	42,73

CV<sub>A</sub>%; coeficiente de variación analítico; CV<sub>T</sub>%: coeficiente de variación biológico total; CV<sub>w</sub>%: coeficiente de variación biológico intraindividual; CV<sub>B</sub>%: coeficiente de variación biológico interindividual; II: índice de individualidad; DC%: diferencia crítica entre dos resultados consecutivos.

dos determinaciones consecutivas se describen en la tabla I.

## DISCUSIÓN

### Edad

Nuestros resultados demuestran de una forma clara la dependencia de las concentraciones de CA 125 respecto a la edad de las mujeres. Esta dependencia está lógicamente ligada a la presencia o ausencia de la actividad ovárica, como ponemos de manifiesto en el siguiente apartado. En un estudio<sup>13</sup> se ha propuesto que el valor límite de CA 125 debería ser mucho menor que el convencional de 35 U/ml, situándose entre 15 y 20 U/ml dependiendo de la edad de la mujer. Zurawski et al<sup>14</sup> también encontraron que un 93% de la población mayor de 60 años estudiada presentaba concentraciones de CA 125 menores de 20 U/ml. Bonfrer et al<sup>12</sup> determinaron que en mujeres menores de 45 años el p95 es de 31 U/ml, mientras que en mujeres mayores de 55 el p95 es de 21 U/ml. Davelaar et al<sup>15</sup> observaron, en un estudio de evaluación analítica y clínica de cuatro ensayos disponibles comercialmente, que la edad es un factor importante para calcular los valores límite de mujeres sanas.

El efecto de la edad sobre los valores de CA 125 constituye un fuerte argumento para no aplicar un único rango de referencia a toda la población. Un ajuste cuidadoso de los valores límite en función de la edad puede permitir una mejoría para la identificación de subgrupos con un riesgo incrementado de presentar un carcinoma epitelial de ovario.

### Mujeres con y sin menopausia

Nuestros resultados indican que las mujeres sin menopausia presentan mayores concentraciones séricas de CA 125 que las mujeres con menopausia, lo que posiblemente refleja la mayor actividad ovárica

de las primeras. Estos resultados podrían utilizarse para establecer dos valores límite: 31 U/ml en mujeres sin menopausia y 18 U/ml en mujeres con menopausia, teniendo en cuenta la metodología analítica utilizada, la población estudiada y considerando el p95. Otros autores ya han propuesto disminuir el valor límite del CA 125 en función de esta situación; así, Skates et al<sup>13</sup>, proponen disminuir el valor límite a valores de 15-20 U/ml dependiendo de la edad de la mujer; Suriyama et al<sup>16</sup> proponen utilizar un valor límite de 16 U/ml. En la misma línea, Alagoz et al<sup>17</sup>, proponen un valor límite de 20 U/ml como límite de normalidad para realizar el seguimiento tras el tratamiento quirúrgico de mujeres con adenocarcinoma de ovario. Vuento et al<sup>18</sup> también proponen en mujeres con menopausia asintomáticas un valor límite de 15-20 U/ml, que representan el p95 y p97,5, respectivamente, para el cribado, incluso sin necesitar la ultrasonografía. Bon et al<sup>19,20</sup> también encuentran diferencias entre ambos grupos utilizando el p95, que es de 47 U/ml en mujeres sin menopausia y de 26 U/ml en mujeres con menopausia. Van Ingen et al<sup>11</sup>, utilizando el p95, encuentran asimismo diferencias entre el grupo de mujeres sin y con menopausia, 38 frente a 31 U/ml, respectivamente. Im et al<sup>21</sup> citan que el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la Society of Gynecologic Oncologists (SGO), en una guía de práctica clínica<sup>22</sup> realizada por ambas sociedades, establecen que para realizar el diagnóstico diferencial de masas pélvicas, entre otros parámetros, clasifica a las mujeres en no menopáusicas y menopáusicas y el valor de CA 125. El propio trabajo de Im et al propone una modificación de los valores de CA 125 en ambos grupos de mujeres, superiores a 50 U/ml respecto a 200 U/ml y mantiene el valor de 35 U/ml para las mujeres con menopausia. En definitiva, nuestros resultados indican que las mujeres con menopausia presentan concentraciones de CA 125 mucho más bajas que las mujeres sin menopausia y, por lo tanto, en un contexto de cribado, el valor límite podría disminuir con el objeto de incrementar la sensibilidad de la prueba sin una pérdida inaceptable de especificidad.

### Índice de masa corporal

En nuestro trabajo no hemos encontrado una relación entre las concentraciones de CA 125 y el IMC. Sin embargo, el sobrepeso y la obesidad son un factor de riesgo conocido para desarrollar un cáncer de ovario<sup>23</sup>. Vuento et al<sup>18</sup> no encuentran una relación en mujeres con menopausia. Sin embargo, Erbagci et al<sup>24</sup> sí observaron relaciones entre los valores de CA 125



en las fases folicular y lútea con respecto al IMC, que podría deberse al efecto del tejido adiposo sobre el metabolismo del CA 125.

### Hábito tabáquico

Al igual que otros autores<sup>9,25</sup> que han informado de la ausencia de relación entre el hábito tabáquico y las concentraciones de CA 125, en nuestro trabajo tampoco hemos encontrado tal asociación, aunque sí con otros marcadores, como el antígeno carcinoembrionario.

### Número de hijos

Aunque parece claro que durante el primer trimestre de embarazo las concentraciones de CA 125 pueden encontrarse más elevadas<sup>8</sup>, existe más controversia en cuanto al efecto de la paridad sobre los valores de CA 125. En nuestro estudio no hemos encontrado una relación entre estas dos variables. Tampoco Pauller et al<sup>9</sup> encuentran una relación; no obstante, Haga et al<sup>26</sup> sí hallaron un efecto de la paridad sobre los valores de CA 125. Por tanto, futuros trabajos tendrán que acabar de descifrar esta cuestión.

### Variabilidad del CA 125 durante las distintas fases del ciclo menstrual

No encontramos variaciones de las concentraciones de CA 125 durante el ciclo menstrual. No obstante, existe la probabilidad de encontrar valores de CA 125 superiores al valor límite de 35 U/ml durante la fase folicular del ciclo regular como hemos podido comprobar en una mujer. En nuestra serie representa un 4,8% respecto al valor límite clásico de 35 U/ml.

En el estudio de Bon et al<sup>19</sup>, realizado en 20 mujeres, se obtiene un porcentaje de un 2,4% de mujeres con valores superiores a 35 U/ml en fase folicular. En un trabajo de Mastropaolo et al<sup>27</sup> se presentó una mujer sana que durante la menstruación presentó un CA 125 de 300 kU/l. Se han planteado varios mecanismos para explicar estos aumentos de CA 125 durante la menstruación<sup>19,28</sup>. Los trabajos más antiguos<sup>27</sup> sugerían que podía deberse al más fácil acceso del CA 125 desde el epitelio endometrial a la circulación durante la menstruación. Otra posible explicación sería la menstruación retrógrada<sup>29</sup> y, finalmente, otro posible mecanismo<sup>30</sup> habla de endometriosis externa.

Ya que la determinación de CA 125 puede solicitarse en estudios de infertilidad, cribado de endometriosis<sup>31</sup> y que para la mayoría de determinaciones hormonales femeninas se recomienda la extracción en fase folicular, este hecho debería considerarse

como una posible variable preanalítica a tener en cuenta.

### Variabilidad biológica, índice de individualidad y diferencia crítica de CA 125

En nuestro estudio la variabilidad biológica intra e interindividual del CA 125 en mujeres sin menopausia es de un 14,23 y un 43,57%, respectivamente, mientras que, como cabía esperar, la variabilidad biológica interindividual en el grupo de mujeres con menopausia fue menor (36,25%). Comparando los datos actuales con los de otras publicaciones, podemos observar que nuestros resultados concuerdan en un mayor grado con la variabilidad biológica interindividual hallada por otros autores. Así, Browning et al<sup>32</sup> obtienen una CV<sub>w</sub> del 36,0% y una CV<sub>b</sub> del 59,3% en mujeres menores de 40 años. Tuxen et al<sup>33</sup> obtienen un CV<sub>w</sub> del 44,7% y un CV<sub>b</sub> del 49,8% también en mujeres sin menopausia. En el mismo trabajo, considerando a todas las mujeres, encuentran un CV<sub>w</sub> del 35,5% y un CV<sub>b</sub> del 70,6% en mujeres sanas, mientras que en mujeres con cáncer de ovario clínicamente estable<sup>34</sup> encuentran un CV<sub>w</sub> del 24,0% y un CV<sub>b</sub> del 43,1%. En el grupo de mujeres con menopausia, los trabajos de Browning et al<sup>32</sup> y Tuxen et al<sup>33</sup> obtienen una CV<sub>b</sub> del 46,5 y el 84,4%, respectivamente.

En cuanto al índice de individualidad, en nuestro estudio para el CA 125, es de 0,11. Se recomienda, por tanto, la estratificación de los valores límite poblacionales por grupos o subgrupos de población más homogéneos, como por ejemplo la edad. Para Tuxen et al<sup>33</sup> el índice de individualidad fue de 0,5 en un estudio realizado en un grupo de 31 mujeres sanas, mientras que en otro estudio, también de Tuxen et al<sup>34</sup>, realizado en 26 mujeres con cáncer de ovario clínicamente estable, fue de 0,62. Browning et al<sup>32</sup> y Tuxen et al<sup>33</sup> obtienen un índice de individualidad en mujeres sin y con menopausia de 0,6 y 0,9, respectivamente.

Teniendo en cuenta los datos disponibles en la bibliografía y los obtenidos en este trabajo, el índice de individualidad es siempre inferior a 1, con lo que se demuestra que la elevada interindividualidad de este marcador hace que los valores de referencia poblacionales no sean útiles para el diagnóstico y reafirman su utilidad para el seguimiento del proceso neoplásico. Pero también en un contexto de cribado significaría que determinaciones seriadas, en lo que están de acuerdo otros autores<sup>13</sup>, permitiría que el CA 125 tuviese un mayor rendimiento diagnóstico para detectar la enfermedad en una fase preclínica.

La diferencia crítica del CA 125 determinada en nuestro estudio es del 42,73%. El cálculo de la dife-

rencia crítica es de gran utilidad en magnitudes como el CA 125, que presentan un bajo índice de individualidad y además porque en la mayoría de las circunstancias el CA 125 se utiliza para realizar el control de la enfermedad o el control de la terapia. Para Tuxen et al<sup>33</sup> la diferencia crítica fue del 84,6% en el estudio realizado en mujeres sanas, mientras que en el otro estudio de Tuxen et al<sup>34</sup>, realizado en mujeres con cáncer de ovario clínicamente estable fue del 62,6%. Para Browning et al<sup>32</sup> y para Tuxen et al<sup>33</sup> la diferencia crítica es todavía mayor, del 101,0 y el 105,5% en mujeres sin menopausia, mientras que en mujeres con menopausia es mucho menor, del 40,0 y el 50,3%, respectivamente, reflejo de la menor CV<sub>b</sub> de CA 125 de este último grupo de mujeres.

En conclusión, la adaptación de los valores límite en función de las diferentes situaciones fisiológicas descritas y de otras puede permitir una mejor interpretación e identificación de subgrupos con un riesgo de presentar cáncer de ovario. Por otra parte, la variabilidad biológica del CA 125 crea dificultades en la evaluación de datos seriados y fundamentalmente limita la utilidad de los valores límite, disminuyendo de esta forma la sensibilidad y la especificidad diagnóstica.

## RESUMEN

Los conocimientos relativos a los factores que influyen en las concentraciones de CA 125 ha conducido a cuestionarse la validez de un único valor límite. Los objetivos del trabajo fueron valorar los valores de CA 125 en función de la edad, presencia o ausencia de menopausia, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico, paridad, variabilidad durante el ciclo menstrual, variabilidad biológica, índice de individualidad y diferencia crítica. Se incluyó a 65 mujeres sanas distribuidas en 2 grupos: sin y con menopausia. Los principales resultados demuestran que existe una clara relación entre las concentraciones de CA 125 y la edad, que en mujeres sin menopausia la concentración de CA 125 fue superior respecto a las mujeres con menopausia, con p<sub>95</sub> de 30,52 y 18,30 U/ml, respectivamente. No encontramos variaciones durante el ciclo menstrual, aunque existe la probabilidad de encontrar valores superiores al valor límite convencional durante la fase folicular. La variabilidad biológica intra e interindividual en mujeres sin menopausia fue del 14,23 y el 43,57%, respectivamente, mientras que la variabilidad biológica interindividual en mujeres con menopausia fue del 36,25%. La diferencia crítica fue del 42,73% y el índice de individualidad de 0,11. No encontramos diferencias en función de la paridad

ni del hábito tabáquico. Tampoco encontramos una relación respecto al IMC.

En conclusión, el conocimiento de factores que influyen en las concentraciones séricas de CA 125, así como la adaptación de valor límite en función de diferentes situaciones fisiológicas y clínicas puede permitir una mejor interpretación e identificación de subgrupos con un riesgo de presentar cáncer de ovario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981;68:1331-7.
2. Dilek I, Ayakta H, Demir C, Meral C, Ozturk M. CA 125 levels in patients with non-Hodgkin lymphoma and other hematologic malignancies. *Clin Lab Haematol.* 2005;27:51-5.
3. Nagele H, Bahlo M, Klapdor R, Schaeperkoetter D, Rodiger W. CA 125 and its relation to cardiac function. *Am Heart J.* 1999;137:1044-9.
4. Fritsche HA, Bast RC. CA 125 in ovarian cancer: advances and controversy. *Clin Chem.* 1998;44:1379-80.
5. Van Nagell JR, DePriest PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:30-5.
6. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983;309:883-7.
7. Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Comparison of seven immunoassays for the quantification of CA 125 antigen in serum. *Clin Chem.* 1998;44:1417-22.
8. Koper NP, Thomas CMG, Massuger LFAG, Van der Mooren MJ, Kiemeny LALM, Verbeek ALM. Serum CA 125 concentrations in women of different ages, hormonal statuses, or clinical conditions. *Int J Gynecol Cancer.* 1997;7:405-11.
9. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:489-93.
10. Westgard JO. Internal quality control: planning and implementation strategies. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:593-611.
11. Van Ingen HE, Chan DW, Hubl W, Miyachi H, Molina R, Pitzel L, et al. Analytical and clinical evaluation of an electrochemiluminescence immunoassay for the determination of CA 125. *Clin Chem.* 1998;44:2530-6.
12. Bonfrer JMG, Korse CM, Verstraeten RA, van Kamp GJ, Hart GAM, Kenemans P. Clinical evaluation of the Byk LIA-mat CA-125 II assay: discussion of a reference value. *Clin Chem.* 1997;43:491-7.
13. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjøvall K, Einhorn N, Chang Y, et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer.* 1995;76 Suppl:2004-10.
14. Zurawski VR, Sjøvall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P, Bast RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase 1: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1990;36:299-305.
15. Davelaar EM, Schutter EMJ, Von Mensdorff-Pouilly S, Van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Clinical and technical evaluation of the ACS:OV serum assay and com-

- parison with three other CA 125 detecting assays. *Ann Clin Biochem.* 2003;40:663-73.
16. Suriyama T, Nishida T, Komai K, Nishimura H, Yakushiji M, Nishiyama H. Comparison of Ca 125 assays with abdominopelvic computed tomography and transvaginal ultrasound in monitorin ovarian cancer. *Int J Gyn Obstet.* 1996;54:2151-6.
  17. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol.* 1994;53:93-7.
  18. Vuento MH, Stenman UH, Pirhonen JP, Makinen JJ, Laipala PJ, Salmi TA. Significanced of a single CA 125 assay combined with ultrasound in the early detection of ovarian and endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;64:141-6.
  19. Bon GG, Kenemans P, Dekker JJ, Hompes PG, Verstraeten RA, Van Kamp GJ, et al. Fluctuations in CA 125 and CA 15-3 serum concentrations during spontaneous ovulatory cycles. *Human Reproduction.* 1999;14:566-70.
  20. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, Van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor markers immunoassays in gynecologic oncology: Establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174:107-14.
  21. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA, Gostout BS, Shah C, et al. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol.* 2005;105:35-41.
  22. ACOG Committee Opinion. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2002;100:1413-6.
  23. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med.* 2003;348:1625-38.
  24. Erbagci AB, Yilmaz N, Kutlar I. Menstrual cycle dependent variability for serum tumor markers CEA, AFP, CA 19-9, CA 125 and CA 15-3 in healthy women. *Dis Markers.* 1999;15:259-67.
  25. Green PJ, Ballas SK, Westkacper P, Schwartz HG, Klug TL, Zurawski VR. CA 19-9 and CA125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. *J Natl Cancer Inst (Bethesda).* 1986;77:337-41.
  26. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Akagi M. Evaluation of serum CA125 values in healthy individuals and pregnant women. *Am J Med Sci.* 1986;292:25-9.
  27. Mastropaolo W, Fernández Z, Miller EL. Pronounced increases in the concentration of an ovarian tumor marker, CA-125, in serum of a healthy subject during menstruation. *Clin Chem.* 1986;32:2110-1.
  28. Hornstein MD, Thomas PP, Gleason RE, Barbieri RL. Menstrual cyclicity of CA-125 in patients with endometriosis. *Fertil Steril.* 1992;58:279-83.
  29. Pittaway DE, Fayed JA. Serum CA 125 antigen concentrations increases during menses. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156:75-6.
  30. Hompes P, Koninckx P, Kennedy S, et al. Serum CA 125 concentrations during midfollicular phase, a clinically useful and reproducible marker in diagnosis of advanced endometriosis. *Clin Chem.* 1996;42:1871-4.
  31. O'Shaughnessy A, Check JH, Nowrooz K, Lurie D. CA 125 levels measured in different phases of the menstrual cycle in screening for endometriosis. *Obstet Gynecol.* 1993;81:99-103.
  32. Browning MCK, McFarlane NP. Objective interpretation of results for tumor markers. *J Nucl Med Allied Sci.* 1990;34 Suppl 3:89-91.
  33. Tuxen MK, Soletormos G, Petersen PH, Schioler V, Dombernowsky P. Assessment of biological variation and analytical imprecision of CA 125, CEA, and TPA in relation to monitoring of ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1999;74:12-22.
  34. Tuxen MK, Soletormos G, Rustin GJ, Nelstrop AE, Dombernowsky P. Biological variation and analytical imprecision of CA 125 in patients with ovarian cancer. *Scand J Clin Lab Invest.* 2000;60:713-21.