



ARTÍCULO ORIGINAL

CA-125 como predictor de cirugía citorreductora óptima en cáncer de ovario epitelial

Emilio Modesto Treviño-Salinas^a, Cipatli Ayuso-del Valle^{b,*} y Julio de Jesús del Ángel-Cervantes^c

^a Coordinación del Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, N. L., México

^b Centro Médico Christus Muguerza Conchita, Monterrey, N. L., México

^c Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, N. L., México

PALABRAS CLAVE

Antígenos; Neoplasias;
Cirugía; México.

Resumen

Introducción: El CA-125 es un marcador tumoral para predicción y seguimiento del cáncer epitelial de ovario. El objetivo del estudio fue determinar la importancia de este marcador como predictor de cirugía citorreductora óptima.

Material y métodos: Se estudiaron retrospectivamente 125 pacientes con diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, 94 reunieron criterios de inclusión, de éstos, 54 (57.4%) con cirugía óptima y 40 (42.5%) no óptima. Buscándose el punto de corte de valores de CA-125.

Resultados: Se encontró un valor de media de CA-125 en 427.8 U/mL para pacientes con citorreducción óptima y 753 U/mL para cirugía no óptima, con un valor de corte de 566 U/mL (sensibilidad 92.6% y especificidad 50%).

Conclusión: La determinación de CA-125 es un parámetro funcional como predictor de cirugía óptima de reducción en cáncer de ovario epitelial.

KEYWORDS

Antigens; Ovarian
neoplasms; Surgery;
Mexico.

CA-125 levels as a predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer

Abstract

Introduction: The objective is to assess the ability of preoperative serum CA-125 levels to identify patients at high risk of optimal cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer.

* Autor para correspondencia: Centro Médico Christus Muguerza Conchita. 15 de Mayo N° 1822 Pte., Colonia María Luisa, Monterrey, N. L., México. Teléfono: (81) 8347 0179. Celular: (81) 81850805. Correo electrónico: cipatlimd@yahoo.com (Cipatli Ayuso-del Valle).

Material and methods: One hundred and twenty five patients diagnosed with epithelial ovarian cancer, were retrospectively evaluated. Ninety four were enrolled, optimal cytoreduction was achieved in 54 patients (57.4%) and 40 (42.5%) with suboptimal cytoreduction. The value of CA-125 was then calculated.

Results: The 427.8 U/mL was the median value for CA-125 in patients with optimal cytoreduction and 753 U/mL on the suboptimal group. The optimal cutoff point of preoperative CA-125 to predict surgical outcome was 566.4 U/mL (sensitivity 92.6.0%; specificity 50%).

Conclusions: Preoperative serum levels of CA-125 are a good predictor for optimal cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El CA-125 es una glicoproteína de alto peso molecular expresada por los tumores epiteliales de ovario, descrita por primera vez en 1981; se considera como valor sérico normal menor de 35 U/mL¹. En los tumores de tipo mucinoso se encuentra elevado con menor frecuencia que en otros tipos histológicos de cáncer de ovario. Sin embargo, es necesario señalar que se pueden detectar niveles elevados en suero de CA-125 en diferentes circunstancias fisiológicas (embarazo, menstruación), en enfermedades benignas (endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, fallo hepático) y en otros procesos malignos (cáncer de endometrio, mama y colon)¹. Hasta el momento, es el único marcador sérico que ha demostrado utilidad en el diagnóstico inicial del cáncer de ovario.

En la paciente posmenopáusica, la asociación de masa anexial y elevación del CA-125 (> 65 U/mL) tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 78%².

El CA-125 muestra valores elevados en un 75% a 90% de las pacientes con cáncer de ovario; en la actualidad, tiene un papel claramente reconocido en el seguimiento de la respuesta al tratamiento y detección de la recidiva³.

El nivel preoperatorio del CA-125 se considera un importante factor pronóstico en el estadio I del cáncer de ovario. En estadios avanzados, el valor preoperatorio del CA-125 no parece tener la misma correlación con la supervivencia, sin embargo el descenso de sus cifras durante los primeros ciclos de la quimioterapia, sí es un predictor importante de la evolución de las pacientes⁴.

Para predecir la probabilidad citorreductora óptima en pacientes con cáncer de ovario, diversos autores han estudiado el valor de los niveles de CA-125. Geisler et al.⁵ evaluó niveles de CA-125 en 82 pacientes en varios estadios, encontrando un valor promedio de 966 U/mL en pacientes que se pudieron citorreducir a una masa residual no mayor de 2 cm, mientras que aquellos con tumor residual registraron niveles de CA-125 promedio de 3,316 U/mL. Recientemente, se han publicado otros estudios retrospectivos que evalúan el valor predictivo del CA-125, utilizando un corte de 500 U/mL⁶. La mayoría de los autores concluyen que, el CA-125 por sí solo no es un predictor confiable de cirugía citorreductora óptima y que requieren estudios prospectivos⁷. Únicamente, Chi et al. se atrevió a proponer que las pacientes con niveles de CA-125 mayores de 500 U/mL tenían un pronóstico poco prometedor para una cirugía

óptima, y planteó una laparoscopía inicial para biopsiar y evaluar la resecabilidad del tumor⁸. A nivel nacional, el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) diseñó un índice predictor de irresecabilidad de cáncer de ovario, basado en parámetros clínicos (tumor abdominal palpable, enfermedad en fondo de saco de Douglas, presencia de ascitis en cualquier cantidad), nivel de CA-125 igual o mayor a 1,000 U/mL, asignándose un valor de un punto a cada variable⁹. Este índice brindó una confiabilidad superior a una sensibilidad de 75%; se estableció en el contexto que, en aquellas pacientes con menos de 2 puntos se lograba una cirugía óptima de prácticamente 100%; con 2 parámetros, la citorreducción óptima era de 62%; y con 3 o más, descendía hasta en 32%; incluso con 4 a menos de 15%¹⁰. En forma retrospectiva se han analizado varios factores que determinan la posibilidad de éxito. Entre ellos, se han identificado diversos factores adversos para resecabilidad óptima con un mayor grado de diferenciación: la presencia de ascitis, un mayor número de metástasis peritoneales (carcinomatosis peritoneal) y paraaórticas, mayor tamaño inicial del tumor y mayor edad. Desafortunadamente, muchos de estos parámetros son hallazgos transoperatorios o resultado del estudio patológico del espécimen quirúrgico.

De manera prospectiva, en este Centro (INCan) se evaluó el índice, los hallazgos fueron los siguientes: 89.3% de las pacientes con 0-2 puntos pudieron citorreducirse ópticamente, en comparación con sólo 36.8% de las pacientes con 3-4 puntos. En pacientes con estadio III y IV más 3-4 puntos, la posibilidad de cirugía exitosa sin morbilidad es de apenas de 5.9%⁹.

Martínez-Saíd et al.¹¹ revisó la experiencia del INCan en cáncer de ovario avanzado. En el análisis univariado y estratificado de 15 parámetros distintos, determinó que 4 de éstas, se relacionaban significativamente con una menor probabilidad de citorreducción óptima. Estas variables son:

1) Tumor abdominal palpable; 2) saco de Douglas ocupado por tumor a la exploración vaginal y/o rectal; 3) presencia de ascitis; y 4) CA-125 mayor de 1,000 U/mL.

Concluyeron que el índice predice una citorreducción subóptima elevada.

Los objetivos del presente artículo son:

1. Determinar la importancia del CA-125 como predictor de cirugía óptima en pacientes con cáncer de ovario epitelial.
2. Determinar el punto de corte de niveles séricos de CA-125 para predicción de citorreducción óptima.

La hipótesis fue: el valor de CA-125 es un predictor de importancia en la determinación de citorreducción óptima en pacientes con cáncer epitelial de ovario.

Material y métodos

Se realizó un estudio transversal, retrospectivo, en la cual se incluyó a todas las pacientes quienes tuvieran una cirugía citorreductora de ovario de tipo epitelial, llevada a cabo en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", en un periodo de 5 años. Tomando los datos de nivel de CA-125 previo a la cirugía, el tamaño tumoral por la tomografía, la estirpe celular del tumor y por último, si la cirugía fue óptima o subóptima (menos de 1 cm de tumor residual).

Se excluyeron pacientes fallecidas, con cirugía de intervalo (con quimioterapia previa), sin reporte de Anatomía Patológica de la tumoración, o sin resultado de cirugía.

Las variables obtenidas se incluyeron en una base de datos y se realizó el análisis mediante programas estadísticos. La determinación del valor de corte se realizó mediante una prueba para curvas ROC¹², con el programa ROC Curve Analyzer C&K®.

Resultados

Se evaluaron un total de 125 expedientes clínicos, de los cuales 94 cumplían con los parámetros establecidos. La edad promedio de las pacientes se ubicaba en los 58.35 años.

Al analizar el comportamiento descriptivo de sólo las variables, CA-125 y el tamaño del tumor, se observó que la media para el marcador tumoral fue de 566.44 U/mL y el tamaño tumoral fue de 14.78 cm. Además, al segmentar y analizar todas las variables cuantitativas (edad, CA-125, tamaño tumoral), según el resultado de la cirugía, encontramos que en las pacientes con resultante óptima, la edad promedio fue de 55.04 años con un variabilidad de 12.25 años, el nivel de CA-125 estuvo en 427.81 U/mL y el tamaño tumoral fue de 14.39 cm. En el caso de las cirugías no óptimas, el promedio de edad se ubicaba en los 62.83 años con una variabilidad de 10.97 años, los niveles de CA-125 en 753.6 U/mL y el tamaño del tumor fue también mayor (15.32 cm).

Encontramos un valor de corte para la búsqueda de un resultado óptimo en la cirugía de citorreducción igual o menor a 655 U/mL de CA-125, lo que nos brinda una sensibilidad del 92.6% y una especificidad de 50%, esto con un área bajo la curva de 0.736 y un valor $p=0.0001$. El valor predictivo positivo de nuestro estudio fue de 79% y un valor predictivo negativo del 55%.

Discusión

El marcador tumoral CA-125 ha sido ampliamente utilizado para predecir una cirugía citorreductora óptima o subóptima. Sin embargo, aún existe controversia respecto a la capacidad del nivel preoperatorio de este marcador para predecir correctamente el resultado quirúrgico y además, para determinar el mejor umbral en la predicción de las mismas.

El objetivo de este trabajo fue encontrar el nivel de CA-125 preoperatorio para las pacientes con cáncer de ovario de origen epitelial y el resultado de la cirugía.

Nuestros hallazgos indican que el marcador preoperatorio de CA-125 con valor de 427.82 U/mL, es el más determinante para predecir un éxito quirúrgico, aunque el punto de corte bajo la curva fue de 655 U/mL.

Los resultados obtenidos en nuestro análisis determinaron que cuanto mayor sea el valor preoperatorio de CA-125, tiene menor posibilidad de convertirse en un resultado quirúrgico óptimo.

Estudios con poblaciones similares como el realizado por Brian C. Cooper¹³, publican que valores de CA-125 por arriba de 500 U/mL tuvieron un cirugía subóptima, sin embargo en su estudio no discriminan el origen del tumor (epitelial, mesodérmico, endometrioide, entre otros), presentando un valor predictivo positivo de 78% y un valor predictivo negativo de 58%. Asimismo, Alcázar JL et al.¹⁴ comparó resultados en 64 pacientes, encontrando un valor de cirugía subóptima del CA-125 de 730.4 U/mL, muy similar a nuestros resultados, con un 78% de sensibilidad en aquellos pacientes con CA-125 por arriba de 500 U/mL, con un valor predictivo positivo de 80% y un valor predictivo negativo de 75%.

Cabe mencionar que en nuestro estudio, las pacientes fueron operadas en el mismo Centro y por los mismos cirujanos gineco-oncólogos.

Conclusiones

Concluimos que si la paciente presenta un nivel sérico mayor a 753.6 U/mL, será necesario agregar un plan de quimioterapia coadyuvante, con lo cual se obtendrá una disminución de la carga tumoral y la posterior citorreducción.

Nuestros datos indican que el nivel preoperatorio de CA-125, es un buen predictor de citorreducción óptima. El mejor umbral para esta predicción resultó ser de 427.82 U/mL. Aunque el punto de corte bajo la curva fue de 655 U/mL.

Sin embargo, todos los resultados tanto clínicos (tamaño del tumor, características) como radiológicos (invasión a ganglios, metástasis) deben ser evaluados en conjunto, teniendo en cuenta que incluso los pacientes con un mayor nivel sérico de CA-125 pueden tener una reducción óptima.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Agradecimientos

Al Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Referencias

1. Morales Vázquez FM, Santillán López A. Antígeno sérico CA-125 en cáncer epitelial de Ovario. *Cancerología* 2007;1:s21-24.

2. Hennessy B, Coleman R, Markman M, et al. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374:1371-1382.
3. López-Graniel C, González A, Chang I, et al. Cirugía citorreductora primaria para cáncer de ovario en México. *Cancerología* 2007;2:s37-s40.
4. Tanner EJ, Long KC, Zhou Q, et al. Impact of operative start time on surgical outcomes in patients undergoing primary cytoreduction for advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2012;126(1):58-63.
5. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, et al. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41(3):140-142.
6. Memarzadeh S, Lee SB, Farias-Eisner R. CA-125 levels are a weak predictor of optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;1:1-16.
7. Rodríguez N, Rauh-Hain JA, Shoni M, et al. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patients with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):362-366.
8. Chi D, Zivanovic O, Palayekar MJ, et al. A contemporary analysis of the ability of preoperative serum CA-125 to predict primary cytoreductive outcome in patients with advanced ovarian, tubal and peritoneal carcinoma. *Gynecology Oncology* 2009;112:6-10.
9. Sociedad Mexicana de Oncología. Consenso Mexicano de Cáncer Epitelial de Ovario. Reto diagnóstico y terapéutico. Departamento de Ginecooncología del Instituto Nacional de Cancerología. GAMO 2006;5(3):s6-s7.
10. López-Graniel C, Aranda F, Gharzouzi B. Cáncer de ovario avanzado, manejo quirúrgico e índice de resecabilidad. GAMO 2006;5(3):s14-s16.
11. Martínez-Said H, Rincón DG, Montes de Oca MM, et al. Predictive factors for Irresectability in Advanced Ovarian Cancer. *Intl J of Gyn Cancer* 2004;14(3):423-30.
12. Burgueño MJ, García-Bastos JL, González-Buitrago JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin* 1995;104:661-670.
13. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, et al. Preoperative CA-125 Levels An Independent Prognostic Factor for Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100(1):59-64.
14. Alcazar JL, Miranda D, Unanue A, et al. CA-125 levels in predicting optimal cytoreductive surgery in patients with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;84:173-174.