

162 S. Rogel
G. Castellón
S. Sempere
J.A. López-Fernández
J.C. Martínez-Escoriza

Marcadores tumorales en la endometriosis: relación con la gravedad de la enfermedad

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

Correspondencia:

Dr. S. Rogel Cayetano.
Avda. Reina Victoria, 79, 8.^a planta.
03201 Elche. Alicante. España.
Correo electrónico: VICECOP@ONO.COM

Fecha de recepción: 28/8/03
Aceptado para su publicación: 3/3/04

Tumoral markers in endometriosis: relationship with disease severity

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la relación entre los valores preoperatorios de Ca-125 y Ca 19.9 con el grado de enfermedad en las pacientes intervenidas por endometriosis.

Sujetos y métodos: Estudio retrospectivo. Muestra aleatoria de 85 casos de pacientes sometidas a cirugía por endometriosis, confirmada durante la intervención, en el Hospital General Universitario de Alicante, entre febrero de 1996 y enero de 2003.

Resultados: Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores medios de Ca-125 ($p = 0,006$) y Ca 19.9 ($p = 0,003$), en función del grado de enfermedad (III o IV). Se construyó una curva ROC (*receiver operating characteristics*) para ambos parámetros.

Conclusiones: Los marcadores Ca-125 y Ca 19.9 son útiles para descartar endometriosis de grado IV en el preoperatorio, y así una intervención dificultosa. Los umbrales óptimos para su valoración son Ca-125 < 38,5 U/ml y Ca 19.9 < 13 U/ml.

La presencia de ambas condiciones descartará endometriosis de grado IV, con una probabilidad del 97,7%.

PALABRAS CLAVE

Ca-125. Ca 19.9. Endometriosis.

ABSTRACT

Objective: To demonstrate the relationship between presurgical levels of Ca-125 and Ca 19.9 and grade of endometriosis.

Subjects and methods: We performed a retrospective study of a random sample of 85 patients who underwent surgery for endometriosis in the Hospital General Universitario de Alicante (Spain) between February, 1996 and January, 2003. In all patients, the diagnosis was confirmed during the intervention.

Results: Significant differences were found in the mean levels of Ca-125 ($p=0.006$) and Ca 19.9

($p=0.003$) depending on disease severity (grade III or IV). Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were designed for both grades.

Conclusions: Ca-125 and Ca 19.9 are useful in ruling out grade IV endometriosis before surgery and can thus be used to predict the difficulty of the intervention. The optimal thresholds were Ca-125 < 38.5 UI/mL and Ca 19.9 < 13 UI/mL. The presence of both conditions rules out grade IV endometriosis with 97.7% confidence.

KEY WORDS

Ca-125. Ca 19.9. Endometriosis.

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una enfermedad diagnosticada en el 10-12% de la población femenina en edad reproductiva, y en aproximadamente el 14-30% de las parejas con esterilidad o infertilidad¹⁻³. Se caracteriza por dolor y alteraciones en la esfera de la reproducción, que pueden producir graves trastornos en la vida de la mujer, aunque también puede cursar sin síntomas. Estas manifestaciones clínicas pueden variar mucho, tanto que hasta el 25% de las pacientes pasan, al menos, por 2 especialistas distintos no ginecólogos antes del diagnóstico definitivo de la enfermedad⁴. La anamnesis y la exploración presentan una sensibilidad y una especificidad escasas, y suele ser necesario recurrir a técnicas diagnósticas complementarias, fundamentalmente la ecografía^{5,6}. En la enfermedad endometriósica, los marcadores Ca-125 y Ca 19.9 se encuentran elevados, y han demostrado tener un valor pronóstico y diagnóstico¹. Además, el Ca-125 ha evidenciado ser útil en la distinción de enfermedad de grado I/II frente a la de grado III/IV^{1,7,8}.

El objetivo de este estudio fue demostrar la relación entre los valores de Ca-125 y Ca 19.9 con el grado de enfermedad en las pacientes intervenidas en el Hospital General Universitario de Alicante por endometriosis, y valorar su posible aplicación clínica. Como objetivo secundario se planteó describir las principales características de nuestra población

sometida a cirugía por esta afección, así como determinar sus diferencias en función del grado.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se estudió a una muestra aleatoria de pacientes intervenidas mediante laparotomía y/o laparoscopia en nuestro centro, entre febrero de 1996 y enero de 2003, en la que se encontraron y trataron focos de endometriosis, definidos como presencia de tejido endometrial en la pieza quirúrgica, en lugares distintos al cuerpo uterino. La selección fue independiente del diagnóstico de sospecha que motivó la intervención u otros factores.

Se revisaron sus historias clínicas, y se obtuvieron los valores de Ca-125 y Ca 19.9 previos a la cirugía, el tipo, el número y la localización de los focos endometriósicos y las adherencias, en su caso, el grado de endometriosis (según la clasificación SAF revisada), la edad de la paciente, el motivo de la consulta, el síntoma principal, la valoración del diagnóstico ecográfico, la presencia de esterilidad y la técnica quirúrgica realizada.

Tras el análisis descriptivo de los datos se valoró la posible relación entre el grado de enfermedad diagnosticado durante la intervención y los valores de los marcadores tumorales, así como otros factores. Se construyeron curvas ROC (*receiver operating characteristics*), en las que se evaluaron las concentraciones de Ca-125 y Ca 19.9 previas a la cirugía, como prueba diagnóstica del grado de endometriosis. Se utilizó la prueba de la χ^2 en la comparación de variables categóricas (prueba exacta de Fisher cuando fue necesario), y la prueba de la t de Student para las variables continuas. Se estableció el nivel de significación en el 5% (bilateral). Los cálculos estadísticos se llevaron a cabo mediante el programa SPSS 11.0.

RESULTADOS

Se analizaron 85 casos, cuyas características principales se exponen en la tabla 1. La edad media de las pacientes fue de 34 años, y la mayoría de ellas fueron remitidas a nuestras consultas por hallazgo de masa anexial (49,4%), o bien por esterilidad o infertilidad (25,9%). En nuestra serie se encontraron

Tabla 1 Características generales de la muestra

Edad, años (media \pm DE)	34,08 \pm 6,44	Otras técnicas de imagen	7 (8,2%)
Motivo de consulta		Número de focos	
Masa anexial	42 (49,4%)	1	43 (50,6%)
Esterilidad-infertilidad	22 (25,9%)	2	16 (18,8%)
Dismenorrea	11 (12,9%)	> 2	26 (30,6%)
Dolor pelviano	7 (8,2%)	Máximo foco, mm (media \pm DE)	44,05 \pm 19,77
Otros	3 (3,6%)	Localización foco	
Síntoma principal		Izquierda	35 (41,2%)
Esterilidad-infertilidad	28 (32,9%)	Derecha	28 (32,9%)
Asintomática	27 (31,8%)	Bilateral	22 (25,9%)
Dismenorrea	18 (21,2%)	Ca-125 (media \pm DE) (n = 67)	45,69 \pm 46,00
Dolor pelviano	9 (10,6%)	Ca 19.9 (media \pm DE) (n = 57)	25,50 \pm 33,14
<i>Spotting</i>	2 (2,4%)	Grado	
Otros	1 (1,2%)	III	66 (77,6%)
Esterilidad		IV	19 (22,4%)
Sí	28 (32,9%)	Resultado postoperatorio	
No	57 (67,1%)	Reintervención	9 (10,6%)
Diagnóstico ecográfico		Postoperatorio esterilidad	
Correcto	73 (85,9%)	Gestación espontánea	1 (3,6%)
Dudoso	3 (3,5%)	Reproducción asistida + gestación	7 (25,0%)
Incorrecto	6 (7,1%)	FIV indeterminada	7 (25,0%)
Indeterminado	3 (3,5%)		

DE: desviación estándar; FIV: fecundación *in vitro*.

únicamente endometriosis de grados III (77,6%) o IV (22,4%) de la SAF revisada.

En este estudio, la ecografía presentó una sensibilidad del 85,9%, lo que evitó en la mayoría de las ocasiones la necesidad de recurrir a otras técnicas (8,2%). Los valores de Ca-125 fueron muy variables, y presentaron cifras entre 0 y 209,4 U/ml. Lo mismo ocurrió con las de Ca 19.9, con concentraciones sanguíneas de entre 0 y 126,7 U/ml.

En los casos estudiados, los focos endometriósicos se localizaron con más frecuencia en el anejo izquierdo (41,2%), seguido del anejo derecho (32,9%) y de la afectación bilateral (25,9%). En la mayor parte de las intervenciones realizadas sólo se encontró un foco de endometriosis, con un diámetro máximo mayor variable (entre 10 y 100 mm). De las pacientes que presentaban esterilidad, un 3,6% consiguió gestación espontánea tras la cirugía.

El análisis estadístico de los parámetros evaluados como objetivos secundarios en función del grado de endometriosis no evidenció diferencias estadísticamente significativas, salvo en el número de focos existentes y su localización (tabla 2).

Las concentraciones venosas prequirúrgicas de Ca-125 y Ca 19.9 demostraron ser factores predictores independientes de grado de endometriosis (determinadas durante la intervención). Ninguna otra variable estudiada pudo asociarse a estos valores de forma estadísticamente significativa.

A fin de determinar la fiabilidad de los marcadores tumorales estudiados y el valor que se debía utilizar en la predicción prequirúrgica de grado IV de la SAF revisada en pacientes a las que se les ha indicado intervención, se construyeron sendas curvas ROC (fig. 1). Para un valor de Ca-125 de 38,5 U/ml, se encontró una sensibilidad (S) del 80% y una especificidad (E) del 66,6%; éste fue el punto de corte óptimo según la curva. Para un valor de Ca-125 de 83,5 U/ml, se halló una E del 90% y una S del 33,3%, mientras que para un valor de Ca-125 de 16,5 U/ml, la S fue del 100% y la E, del 36%. En cuanto al Ca 19.9, el umbral diagnóstico óptimo fue para un valor de 13 U/ml, que supuso una S del 73,3% y una E del 73,8%. Un valor de Ca 19.9 de 5,9 U/ml arrojó una S del 86,7% y una E del 40%. Asimismo, una cifra de Ca 19.9

Tabla 2 Comparación de variables en función del grado

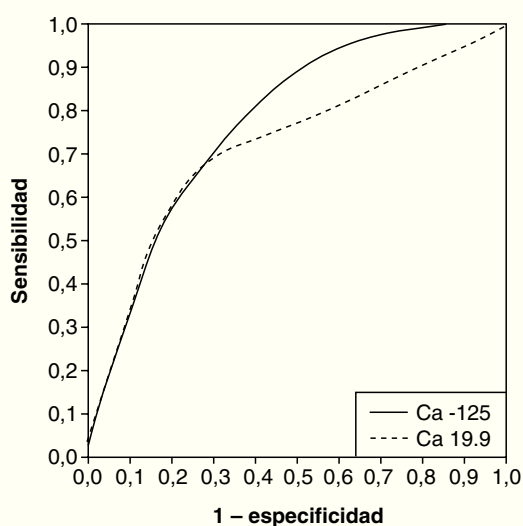
Grado	III (n = 66)	IV (n = 19)		III (n = 66)	IV (n = 19)
Edad, años (media \pm DE)			Esterilidad		
p = 0,47	34,4 \pm 6,4	33,1 \pm 6,7	p = 0,41*	Sí	20 (30,3%)
Motivo de consulta			No	46 (69,7%)	8 (42,1%)
p = 0,45			Número de focos		
Masa anexial	33 (50,0%)	9 (47,4%)	p = 0,011	1	37 (56,1%)
Esterilidad-infertilidad	17 (25,8%)	5 (26,3%)	2	8 (12,1%)	6 (31,6%)
Dismenorrea	10 (15,2%)	1 (5,3%)	> 2	21 (31,8%)	8 (42,1%)
Dolor pelviano	4 (6,1%)	3 (15,8%)	Máximo foco, mm (media \pm DE)		
Otros	2 (3,0%)	1 (5,3%)	p = 0,36	42,8 \pm 19,0	48,1 \pm 22,2
Síntoma principal			Localización foco		
p = 0,52			p = 0,000	Derecha	22 (33,3%)
Esterilidad-infertilidad	20 (30,3%)	8 (42,1%)	Izquierda	33 (50,0%)	6 (31,6%)
Asintomática	23 (34,8%)	4 (21,0%)	Bilateral	11 (16,6%)	2 (10,5%)
Dismenorrea	15 (22,7%)	3 (15,8%)	Técnica quirúrgica		
Spotting	1 (1,5%)	1 (5,3%)	p = 0,27	Laparoscopia	59 (89,4%)
Dolor pelviano	7 (10,6%)	3 (15,8%)	Conversión	4 (6,0%)	16 (84,2%)
Diagnóstico ecográfico			Laparotomía	3 (4,5%)	3 (15,8%)
p = 0,22			Marcadores (media \pm DE)		
Correcto	54 (81,8%)	19 (100%)	p = 0,006	Ca-125 (51) 36,1 \pm 41,5	(16) 76,1 \pm 47,6
Dudoso	6 (9,1%)	0 (0,0%)	p = 0,003	Ca 19.9 (42) 17,9 \pm 27,5	(15) 46,6 \pm 39,1
Incorrecto	3 (4,5%)	0 (0,0%)			
Indeterminado	3 (4,5%)	0 (0,0%)			
Otras técnicas de imagen					
p = 0,65*	5 (7,6%)	1 (5,3%)			

Variables continuas: t de Student.

Variables categóricas c2: *test exacto de Fisher.

Análisis comparativo de las distintas variables estudiadas en función del grado de endometriosis (SAF).

DE: desviación estándar.

**Figura 1.** Curvas ROC (receiver operating characteristics). Predicción de grado IV de endometriosis en función de los valores de Ca-125 y Ca 19.9.

de 55,5 U/ml presentó una S del 49% y una E del 93%.

DISCUSIÓN

La mayoría las pacientes intervenidas consultaron por el descubrimiento de masa anexial (49,4%) o esterilidad-infertilidad (25,9%). Muchas de estas pacientes (64,7%) permanecían asintomáticas, o bien la imposibilidad de gestación evolutiva constituía su principal, y en muchas ocasiones, único síntoma. Este hecho sugiere la efectividad del diagnóstico oportunista que puede realizarse en los controles ginecológicos sistemáticos; el uso de la ecografía transvaginal constituye una técnica de gran ayuda en el diagnóstico de la enfermedad anexial.

En la mayoría de los casos, la ecografía pudo diagnosticar la endometriosis antes de realizar la cirugía, y alcanzó una S del 85,9%. Sólo un 8,2% de

166 pacientes requirió otras técnicas diagnósticas. Estos datos coinciden con los publicados en la bibliografía, que refieren una S de entre el 82 y el 98%, así como una alta E de la ultrasonografía con sonda vaginal, fundamentalmente cuando existen endometriomas^{5,6}, condición que se cumple en todos estos casos. Por todo ello, la ecografía parece ser el método diagnóstico prequirúrgico más adecuado en endometriosis moderada-grave.

Se encontraron diferencias en cuanto a la localización de los endometriomas; fueron más frecuentes los izquierdos que los derechos o bilaterales. Este hecho ya se ha descrito en otros trabajos y podría deberse a una menor circulación de líquido peritoneal por la fosa ilíaca izquierda, dada la estructura del peritoneo en esta zona, que supondría un menor lavado y, por tanto, una mayor facilidad de implantación de tejido endometriótico¹¹. Esto refuerza la hipótesis de la menstruación retrógrada como origen de la endometriosis.

La mayoría de los parámetros estudiados no demostraron diferencias estadísticamente significativas en función del grado. En los casos de endometriosis de grado IV se demostró un mayor número de focos y, con más frecuencia, bilateralidad. Estos hallazgos son atribuibles a la propia clasificación SAF revisada, que atribuye mayor puntuación y, por tanto, mayor grado a este tipo de pacientes.

La ecografía, que en la actualidad es el principal método diagnóstico para la endometriosis, presenta una gran validez para la identificación de endometriomas, pero no para otras formas de enfermedad, por lo que en la mayoría de los casos es incapaz de establecer diferencias entre los grados III y IV^{9,10}. La estadificación de las pacientes afectadas se realiza durante la intervención, que debe comenzar sin conocimiento previo del grado. Puesto que la dificultad, el tiempo quirúrgico y el riesgo de complicaciones son mayores en las pacientes que presentan enfermedad en su grado máximo, sería útil para el cirujano disponer de alguna técnica que le permitiera pronosticar esta circunstancia con una fiabilidad razonable.

Este estudio muestra que el Ca-125 y el Ca 19.9 son predictores independientes de grado en las pacientes con enfermedad de grados III o IV, subsidiarias de cirugía. Este hecho está avalado por la bibliografía científica internacional, ya que existen múltiples trabajos en que, ya sea de forma prospec-

tiva, retrospectiva o por metaanálisis, se ha demostrado la relación existente entre estos marcadores tumorales y el grado de enfermedad endometriótica^{1,7}. Sin embargo, estas moléculas no han demostrado asociación con ninguna otra variable aquí estudiada.

Existen algunas diferencias clínicamente relevantes en el comportamiento de estas sustancias. Así, mientras que para concentraciones bajas la E y la S alcanzadas son similares, las curvas ROC se separan hacia una sensibilidad del 70%, aproximadamente. A partir de este punto, mientras que el Ca-125 mantiene una buena relación E/S, el Ca 19.9 se hace más específico y pierde rápidamente S (fig. 1).

La curva ROC para Ca-125 muestra, como punto de corte a partir del que se debería pensar en un grado IV de enfermedad, con mejor relación S/E, el correspondiente a 38,5 U/ml (S del 80% y E del 66,6%). Dada la escasa prevalencia de endometriosis de grado IV (un 22,4% en nuestros casos), el valor predictivo positivo (VPP) en nuestro centro sería del 40,8%, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) sería del 92%. De esta forma, el valor plasmático de Ca-125 es una excelente prueba de cribado, de manera que ante un Ca-125 menor de 38,5 U/ml, es posible descartar razonablemente el máximo grado de enfermedad.

En cuanto al valor de Ca 19.9, el umbral diagnóstico óptimo de 13 U/ml supondría una S del 73,3% y una E del 73,8%, de lo que se deduce que el VPP sería del 44,66% y el VPN, del 90,54%. Así, aunque el Ca 19.9 es menos sensible, pero más específico que el Ca-125, consigue unos valores predictivos similares, y por tanto la interpretación práctica de sus concentraciones será la misma.

Todos estos parámetros pueden variar según el valor umbral considerado (fig. 1), de forma que más que hablar de la S y E de los tests para un valor determinado, cada centro debería construir sus propias curvas ROC a fin de calcular, en el preoperatorio, la probabilidad de endometriosis de grado IV para cada paciente, de forma individualizada.

En conclusión, nuestro estudio valida la medición de los valores de Ca-125 y Ca 19.9 en sangre venosa, en el preoperatorio de aquellas pacientes diagnosticadas de endometriosis que han de someterse a cirugía. Estas cifras serán útiles en la predicción del grado de enfermedad y, por tanto, de la dificultad de la intervención, que podrá planificarse correctamente. Como los VPP de estos tests son ba-

jos, y los negativos, elevados, un resultado sobre el umbral diagnóstico en alguno de ellos deberá interpretarse con cautela. Sin embargo, en el caso de que uno o los 2 resultados fueran negativos, se po-

drá descartar, casi con total seguridad, un grado IV de endometriosis (un 97,7% según los 2 parámetros, en nuestra serie), lo que supondría una cirugía más sencilla.

167

BIBLIOGRAFÍA

1. Ben WJ, Neriman B, Jeroen G, et al. The performance of Ca-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998;70:1101-8.
2. Olive DL, Schwartz LB. Endometriosis. *N Engl J Med* 1993;328:1759-69.
3. Collins JA, Burrows EA, Willan AR. The prognosis for live birth among untreated infertile couples. *Fertil Steril* 1995;64:22-8.
4. Prentice A. Endometriosis. *BMJ* 2001;323:93-5.
5. Pérez Medina T, Huertas Fernández M, Folgueira G, et al. Diagnóstico de la endometriosis mediante ultrasonografía transvaginal. *Toko Gine Pract* 1993;52:315.
6. Volpi E, De Grandis T, Zuccaro G. Role of the transvaginal sonography in the detection of endometriomata. *J Clin Ultrasound* 1995;23:163.
7. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of Ca 19.9 versus Ca-125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril* 2002;78:733-9.
8. Pittaway DE, Rondinone D, Miller KA, Barks K. Clinical evaluation of Ca-125 concentrations as a pronostic factor for pregnancy in infertile women with surgically treated endometriosis. *Fertil Steril* 1995;65:321-4.
9. Friedman H, Vogelzang R, Mendelson EB, Neiman H, Cohen M. Endometrisis detection by US with laparoscopic correlation. *Radiology*. 1985;157:217.
10. Corniellie FJ, Oosterlynck D, Lauweryns JM. Deeply infiltrating pelvic endometriosis. Histology and Clinical Significance. *Fertil Steril* 1990;53:978.
11. Vignali M, Infantino M, Matrone R. Endometriosis: novel etiopathogenetic concepts and clinical perspectives. *Fertil Steril* 2002;78:665-78.