

Marcador tumoral CA125 como factor pronóstico en pacientes con linfoma no Hodgkin

Mayor M.C. José Juan Ceballos-Macías,*

Tte. Cor. M.C. Juan Uriarte-Duque,** Mayor M.C. Carolina García-Castillo***

Hospital Central Militar/Escuela Militar de Graduados de Sanidad.

RESUMEN

Introducción. Niveles séricos elevados de CA 125 se han encontrado y reportado en pacientes con linfoma No Hodgkin, especialmente en aquellos que involucran mediastino o peritoneo. Diversos estudios han demostrado la utilidad del biomarcador CA125 como factor pronóstico, así como de etapificación en pacientes con linfoma no Hodgkin, contra un último estudio el 2007, el cual no demostró las características como factor pronóstico.

Objetivo. Determinar el valor pronóstico de los niveles séricos altos de CA125 en la respuesta clínica de los pacientes con Linfoma No Hodgkin del Hospital Central Militar.

Material y métodos. Es un estudio observacional de cohorte prospectiva. Se estudiaron 21 pacientes, 19 con histopatología de agresividad y dos indolentes. Se tomaron muestras séricas de los niveles de CA125 a su diagnóstico y al término de su tratamiento. Se examinaron los niveles de CA 125, así como su asociación con otras características clínicas de los pacientes con linfoma.

Resultados. CA125 estuvo elevado en ocho pacientes (38%). No fue posible demostrar la utilidad del CA125 como factor pronóstico independiente en la respuesta clínica, concluyendo que el tamaño de la muestra fue insuficiente. Encontramos un patrón en la predicción de la mortalidad, a su vez encontramos que todos los paciente con CA125 elevado presentan disminución de sus valores al termino del tratamiento, y relación directamente proporcional con los valores de deshidrogenasa láctica

Palabras clave: CA125, deshidrogenasa láctica, Índice Pronóstico Internacional, Índice Pronóstico Folicular, masa tumoral, etapa clínica.

CA125 tumor marker as a prognostic factor independent clinical response in patients with NHL

SUMMARY

Introduction. CA125 high serum levels have been found and reported in patients with Non Hodgkin Lymphoma, specially those who involve mesotelium. Several trials have demonstrated the utility of this biomarker as a prognostic factor, as well to establish stage in these patients, versus one trial made in 2007 which did not find its utility as a prognostic factor.

Objective. The aim of this study was to determine the prognostic value of CA125 high serum levels in the clinical response of patients with Non Hodgkin Lymphoma of the Hospital Central Militar

Material and methods. This was an cohort observational trial. 21 patients were assessed, 19 with severe grade histopathology and 2 with low grade. All of them were sampled for CA125 levels in serum at the diagnosis and after finishing their treatment. The levels of CA125 in serum were evaluated searching for the association in the response and some clinic features.

Results. CA125 was found increased in 8 patients (38%). It was not possible to demonstrate the utility of the CA125 serum level as a prognostic factor in the clinical response concluding that the sample size was insufficient. We also found a pattern in the prediction of mortality, and also found that all patients with high CA125 levels had a decrease in their values at the end of the treatment, and also have a related directly proportional with lactic dehydrogenase.

Key words: CA125, Lactic Dehydrogenase, International Prognostic Index, Tumoral Mass, Clinical Stage.

* Residente de Especialidad en Medicina Interna de la Escuela Militar de Graduados de Sanidad. ** Especialista en Hematología del Hospital Central Militar. *** Especialista en Hematología del Hospital Central Militar.

Correspondencia:

Dr. José Juan Ceballos-Macías

Escuela Militar de Graduados de Sanidad Universidad del Ejército y Fuerza Aérea, Cerrada de Palomas S/S Esq. Periférico, Col. Lomas de San Isidro, C.P. 11200, México, D.F.

Correo electrónico: cadloco@hotmail.com

Recibido: Junio 14, 2011.

Aceptado: Diciembre 10, 2011.

Introducción

El CA 125 es una glicoproteína que se expresa en los tumores epiteliales de ovario. Sus niveles séricos son utilizados para monitorear la respuesta a la terapia en pacientes con carcinoma de ovario.^{1,2} Niveles altos de CA125 a su vez, ha sido reportados en tumores no-ginecológicos tales como carcinoma hepatocelular y enfermedades benignas tal como la tuberculosis peritoneal.³⁻⁵ En estas condiciones, una característica frecuentemente asociada a niveles altos de CA 125 es el involucro del peritoneo así como otras serosas, lo que establece que los niveles altos de esta glicoproteína pueden ser originados de la secreción de células mesoteliales en respuesta a varios estímulos. Estudios in vitro ha mostrado que las células mesoteliales secretan CA 125 y su secreción se ve incrementada por citocinas tales como interleucinas-1beta y el factor de necrosis tumoral alpha.⁶

Niveles séricos elevados de CA 125 se han encontrado y reportado en pacientes con linfoma No Hodgkin, especialmente en aquéllos que involucran mediastino o peritoneo. Contrario a otros marcadores séricos de valor pronóstico establecido en relación con carga tumoral y actividad proliferativa, tales como Beta-2 microglobulina y deshidrogenasa láctica, el CA 125 no es liberado por las células de linfoma. Siendo la estimulación de las células mesoteliales por linfocinas derivadas del linfoma la posible explicación.

Lazzarinno y cols., en 1998, encontraron que los niveles elevados de CA125 correlacionan con el linfoma no Hodgkin cuando éste involucra mediastino y abdomen, con masa tumoral grande, derrames, reflejando la reacción de la células mesoteliales. Asimismo, encontraron su utilidad en la estadiación y reestadiación. También encontraron que las medidas de CA125 seriadas en conjunto con otros marcadores para valorar la respuesta a tratamiento fue de utilidad.⁷

En el 2004 Zidan y cols. encontraron que los pacientes con CA125 normal tenían una respuesta con remisión completa que los pacientes con CA125 elevado, y que, además, aquellos con CA125 elevado después de mediciones seriadas y alcanzar la remisión completa este marcador se normalizaba.⁸

En el 2007 Bonnet concluyó que mientras los niveles elevados de CA125 si correlaciona con las características clínicas el paciente, este a su vez no tiene relación en la supervivencia y en la progresión libre de enfermedad de los pacientes con linfoma no Hodgkin.⁹

Material y métodos

Todos los pacientes que ingresaron a este hospital y que se diagnosticó de linfoma No Hodgkin (sin importar estirpe histopatológica o grado de agresividad), que no recibieron tratamiento previo para esta enfermedad se les tomó muestra sérica para medir niveles de CA125 además de todos los estudios de rutina. Se llevó seguimiento posterior a la terapia ya establecida de acuerdo con el subtipo, se tomaron los estudios de seguimiento de rutina, la cual se realizó en cita

de control y aplicación de quimioterapia, así como a los seis meses, momento en el cual se reestadificaron. Se obtuvieron los índices pronósticos de acuerdo con el grado de agresividad o indolencia (IPI o FLIPI, respectivamente). Una vez obtenidos los datos de cada paciente y los resultados de las muestras se realizaron los análisis estadísticos apropiados. El estudio se llevó en seguimiento por seis meses a cada paciente desde que se diagnosticó histopatológicamente, colectando pacientes desde el primero de octubre del 2009 hasta el 31 de abril del 2010, a fin de poder dar seguimiento por los seis meses planeados.

Con los resultados obtenidos se analizó el nivel de CA125 obtenido al inicio de tratamiento y se estudió la respuesta clínica de cada paciente observándose la posible asociación de respuesta clínica en relación con los niveles de CA125. Se utilizó el programa SPSS versión 11.0 en ambiente windows.

Material utilizado:

1. Nivel Sérico de CA125 (dos tomas por paciente) mediante la técnica test inmunológico ELECSYS MODULAR ANALYTICS E-170, determinado cuantitativamente.
2. Deshidrogenasa láctica (dos toma por paciente).
3. Expediente Clínico.

Resultados

Se incluyeron en el estudio 21 pacientes totales, con las siguientes características demográficas: La edad promedio de los pacientes fue de 55.81 años (desviación estándar de 18.51 años). La distribución por género fue 13 pacientes masculinos (61.9%) y ocho pacientes femeninos (38.1%) (*Cuadro 1*).

Se tomó como respuesta completa a tratamiento cuando los pacientes a su reestadiación a los seis meses no tenían datos clínicos, laboratorio o radiológicos de enfermedad, como respuesta parcial a la reducción de mas de 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todos los sitios de tumor, y como refractario a los casos con respuesta menos de 50%.

Sobrevida: Presencia de CA125 elevado

Al tratar de utilizar el valor elevado o no de CA125 como pronóstico de sobrevida mediante χ^2 , encontramos que no existe asociación entre un nivel elevado y la respuesta al linfoma (*Cuadro 2*).

Cuadro 1. Resultados de la distribución por género de los pacientes expresado en frecuencia y porcentajes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Femenino	8	38.1	38.1
Masculino	13	61.9	100.0
Total	21	100.0	

Fuente: Directa.

Cuadro 2. Sobrevida * Presencia de CA125 elevado.

		Presencia de CA125 elevado		Total
		Negativo	Positivo	
Sobrevida	Refractario	3	2	5
	Respuesta Parcial	2	2	4
	Respuesta total	7	1	8
	Muerte	1	3	4
	Total	13	8	21

Al tratar de utilizar el valor elevado o no de CA125 como pronóstico de sobrevida, encontramos que no existe asociación entre un nivel elevado y la respuesta al linfoma (χ^2 , $p = 0.185$). Fuente Directa

Cuadro 3. Presencia de CA125 elevado * Muerte.

		Muerte		Total
		No	Sí	
Presencia de CA125 elevado	Negativo	12	1	13
	Positivo	5	3	8
Total		17	4	21

Al simplificar el análisis, tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre la muerte y la presencia de CA125 elevado ($p = 0.133$, RR 7.2 IC95% 0.595-87.02). Fuente: Directa.

Cuadro 4. Niveles de CA125 elevados * seguimiento a seis meses.

Pacientes con		Seguimiento a 6 meses		Total
		Vivo	Muerto	
Niveles de CA 125 elevados	No	12	1	13
	Sí	5	3	8
Total		17	4	21

Valor predictivo del CA 125. Los pacientes no presentaron mayor riesgo de muerte con niveles elevados de CA125 ($p = 0.133$). Fuente Directa

Al simplificar el análisis mediante riesgo relativos, tampoco se encontró asociación estadísticamente significativa entre la muerte y la presencia de CA125 elevado ($p = 0.133$, RR 7.2 IC95% 0.595-87.02) (Cuadro 3).

Valor predictivo del CA 125. Niveles de CA 125 elevados: Seguimiento a seis meses

Los pacientes no presentaron mayor riesgo de muerte con niveles elevados de CA125 ($p = 0.133$) (Cuadro 4).

Análisis de correlación bivariada continua (Pearson) entre DHL y CA125

Para tratar de establecer el peso entre niveles de DHL y CA125, se realizó una prueba de Pearson. Se encontró una correlación positiva ($r = 0.610$) con un valor de $p = 0.003$; es decir, a mayor nivel DHL sérico, mayores niveles de CA125 (Figura 1).

Se llevó a cabo la comparación entre niveles de DHL y CA125 al inicio y seguimiento a seis meses mediante t de Student para datos pareados para 17 pacientes sobrevivientes a la cohorte.

CA125**DHL

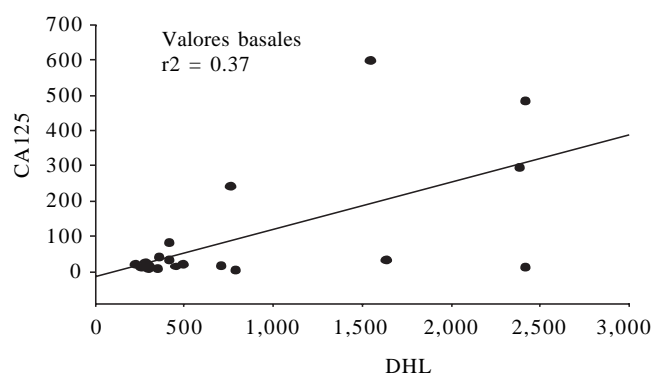


Figura 1. CA125**DHL. Para tratar de establecer el peso entre niveles de DHL y CA125, se realizó una prueba de Pearson. Se encontró una correlación positiva ($r = 0.37$) con un valor de $p = 0.003$; es decir, a mayor nivel DHL sérico, mayores niveles de CA125. Fuente Directa.

No se encontró diferencia significativa para los valores basales y finales en ninguno de los dos casos ($p = 0.26$ y 0.119 , respectivamente) (Cuadro 5).

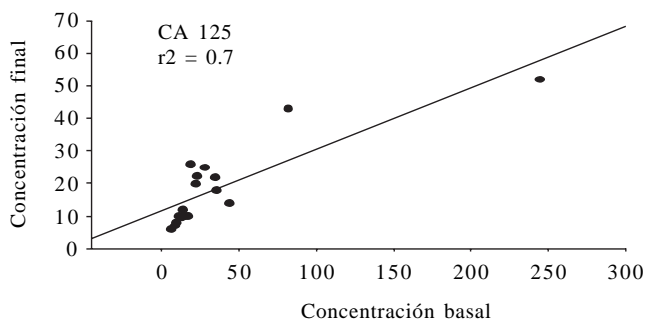


Figura 2. CA125 concentración basal * concentración final. Al realizar una correlación lineal, CA125 sí tuvo una correlación de descenso estadísticamente significativa posterior a tratamiento ($r = 0.7$, $p \leq 0.001$). Fuente Directa.

Al realizar una correlación lineal, encontramos que DHL no tiene ninguna correlación ($r = -0.33$, $p = 0.9$); sin embargo, CA125 sí tuvo una correlación de descenso estadísticamente significativa ($r = 0.838$, $p \leq 0.001$) (Figura 2).

Niveles de CA 125 elevados: Afección en mesotelio

Por otro lado, los niveles de CA125 sí tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la afección en mesotelio ($p = 0.042$). Sin embargo, el riesgo relativo calculado de tener una afección en mesotelio por niveles elevados de CA125 es de 1.6 (Intervalo de Confianza al 95% de 0.935 a 2.737), que no representa una diferencia estadística (Cuadro 6).

Niveles de CA 125 elevados: Etapa clínica

Al comparar los niveles séricos de CA125 con la etapa clínica del paciente, tampoco se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa ($p = 0.49$) (Cuadro 7).

Niveles de CA 125 elevados: IPI/FLIPI

No se encontró asociación entre los niveles de CA 125 y el estado IPI/FLIPI de los pacientes ($p = 0.3$) (Cuadro 8).

Al realizar un análisis multivariado, usando como factor fijo los niveles de CA125 respecto a las características clínicas de cada paciente, el análisis preliminar no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

Muchos marcadores biológicos han sido descritos como marcadores pronósticos para el linfoma No Hodgkin, tales como la thymidine kynasa, interleucinas, factor de necrosis tumoral alpha, proteína C reactiva, sin embargo, Deshidrogenasa láctica continúa siendo el marcador biológico más ampliamente utilizado. A su vez el Índice Pronóstico Internacional ha servido para establecer el pronóstico en este tipo de paciente basado en cinco características clínicas y bioquímicas.

CA125 es una glicoproteína expresada por las células epiteliales de tumores ováricos. Sus niveles séricos son frecuentemente utilizados para monitorizar la respuesta a tratamiento en pacientes con carcinoma ovárico. A su vez su incremento también ha sido reportado en tumores no ginecológicos tales como el hepatocarcinoma y cáncer de pulmón de tipo células no pequeñas. Niveles elevados de CA125 han sido reportados en pacientes con linfoma No Hodgkin especialmente cuando hay infiltración a mediastino o peritoneo.

En nuestro estudio se valoraron 21 pacientes en forma prospectiva con linfoma No Hodgkin. Encontrándose relaciones hombre-mujer parecidas a la literatura. La presencia de síntomas B en la mayoría de los pacientes (80%), la mayor parte en etapa clínica avanzada con una alta incidencia de

Cuadro 5. Comparación de niveles de DHL y CA125 al inicio y a los seis meses de seguimiento.

		Niveles de DHL Basal	Niveles de CA 125 Basal	Niveles de DHL 6 meses	Niveles de CA 125 de 6 meses
N	Pacientes	21	21	17	17
	Decesos	0	0	4	4
Media		815.19	96.38	384.12	18.54
Desviación estándar		766.676	167.699	155.245	12.765

Se realizó una comparación mediante t de Student para datos pareados, entre los niveles iniciales y finales de DHL y CA 125 para los 17 pacientes sobrevivientes a la cohorte. No se encontró diferencia significativa para los valores basales y finales en ninguno de los dos casos ($p = 0.26$ y 0.119 , respectivamente). Fuente Directa.

Cuadro 6. Niveles de CA 125 elevados * Afección en mesotelio.

		Afección en mesotelio Negativo	Ascitis/Pleural	Total
Niveles de CA 125 elevados	No	13	0	13
	Sí	5	3	8
Total		18	3	21

Los niveles de CA125 sí tuvieron una asociación estadísticamente significativa con la afección en mesotelio ($p = 0.042$). Sin embargo, el riesgo relativo calculado de tener una afección en mesotelio por niveles elevados de CA 125 es de 1.6 (Intervalo de Confianza al 95% de 0.935 a 2.737), que no representa una diferencia estadística. Fuente Directa.

Cuadro 7. Niveles de CA 125 elevados * etapa clínica.

		Etapa ajust				Total
		IA	IIIA	IVA	IVB	
Niveles de CA 125 elevados	No	1	1	0	11	13
	Sí	0	1	1	6	8
Total		1	2	1	17	21

Comparación de los niveles séricos de CA125 con la etapa clínica del paciente, (p = 0.49). Fuente: Directa.

Cuadro 8. Niveles de CA 125 elevados * IPI/FLIPI.

		IPI/FLIPI						
		Bajo	Intermedio	bajo	Intermedio	alto	Alto	Total
Niveles de CA 125 elevados	No	1	7		3		2	13
	Sí	0	2		2		4	8
Total		1	9		5		6	21

Asociación entre los niveles de CA 125 y el estado IPI/FLIPI de los pacientes (p = 0.3). Fuente Directa.

tumor voluminoso, además de llamar la atención que el principal sitio de afectación es tubo digestivo en nuestra población comparado con otros estudios.

Nuestra mortalidad en pacientes con linfoma no Hodgkin en seguimiento de seis meses es de 18% aproximada. Con respuestas parciales a tratamiento en 18.1%, respuesta completa 38% y refractario en 23%.

En cuanto al resultado de los niveles de CA125 elevado se encontró alto en 38%, similar a lo reportado en estudios similares.

En el análisis de correlación y riesgo relativo encontramos que el involucro a mesotelio y CA125 elevado tiene alto impacto en la sobrevida los pacientes, teniendo en cuenta que a mayor cantidad de CA125 sérico mayor número de fallecimientos, sin embargo, no se encontró correlación estadísticamente significativa (p > 0.05). A su vez también encontramos que los pacientes que tuvieron CA125 elevado todos tenían una etapa clínica avanzada con Índices pronósticos altos, pero tampoco se encontró una «p» estadísticamente significativa.

Al correr el análisis multivariado con base en CA125 elevado y características clínicas y de laboratorio en forma independiente no se encontró correlación estadísticamente significativa, pero sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre LDH y CA125, correspondiente a; mientras mas elevado la LDH mayor el nivel sérico de CA125 (p=0.003).

En cuanto a la respuesta clínica y sobrevida a seis meses con niveles altos de CA125 no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa, aunque en todos los casos se encontró que los niveles de CA125 elevados disminuyeron en todos los casos, e inclusive en los pacientes con respuesta parcial y refractario a tratamiento con niveles por arriba de siete veces lo normal, disminuyó, pero no se normalizó.

Lazarino y cols., en 1997, estudiaron a 157 pacientes, con CA125 en elevado en 40% de los casos. Encontrando que los pacientes con pobre respuesta a tratamiento o refractariedad no presentaban normalización de los niveles del biomarcador. Además todos los pacientes con involucro a mesotelio tuvieron niveles elevados de CA125. Concluyeron su utilidad para etapificación y retapificación.

Zidan et al en 2004 encontró disminución en la sobrevida para pacientes con linfoma no Hodgkin y CA125 elevado.

Benbouker y cols., en el 2000, en un estudio de 137 pacientes con linfoma No Hodgkin y CA125 elevado encontraron que en asociación con etapa clínica avanzada, infiltración a médula ósea y DHL elevada se asoció a pobre respuesta a tratamiento, pero sólo en paciente con histología de bajo grado, no así en pacientes con linfoma de alto grado.

Bonett y cols., en el 2007, estudiaron 78 pacientes en los cuales encontraron asociación de niveles altos de CA125 con afección a médula ósea, afección a mesotelio e IPI alto, pero no encontraron diferencia en cuanto a la sobrevida o progresión libre de enfermedad en los pacientes con CA 125 elevado.

Conclusiones

En nuestro estudio no fue posible demostrar la utilidad de la glicoproteína CA125 como factor pronóstico independiente en la respuesta clínica de los pacientes con linfoma No Hodgkin, concluyendo que el tamaño de la muestra fue insuficiente, así como que los resultados contradictorios pueden estar en relación con el diferente tipo de población, tratamientos establecidos, sitios de afectación. Lo que sí pudimos demostrar fue un patrón, sobre todo, en la predicción de la mortalidad. Sin considerar que esto marque la diferencia estadística para poder valorar su eficacia.

Nuestro estudio, a su vez, demuestra que la gran mayoría de pacientes con esta enfermedad se encuentra en etapa clínica avanzada, con síntomas B por encima de lo reportado en la literatura, además de una alta mortalidad, con respuesta parcial en muchos casos o refractariedad, lo cual nos habla de una fallo en la detección oportuna de la misma.

Referencias

1. Bast BC, Klug TL, John ES, Jenisen E, Niloff JM, Lazarus H. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian carcinoma. *N Eng J Med* 1983; 309; 884-7.
2. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA-125: a prospective clinical assessment of its role as tumor marker. *Br J Cancer* 1984; 50: 765-9.
3. Bergmann JF, Bidart JM, George M, Beaugrand M, Levy VG, Bohuon C. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987; 59: 213-7.
4. Halila H, Stenman U, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA-125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986; 57: 1327-9.
5. Candocia SA, Locker GY. Elevated serum CA125 secondary to tuberculous peritonitis. *Cancer* 1993; 72: 2016-8.
6. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoynck van Papendrecht AAGM, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994; 47: 263-5.
7. Lazzarino M, et al. Serum CA 125 Is of Clinical Value in the Staging and Follow-Up of Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma. *Cancer* 1998; 82: 576-82.
8. Zidan J, Hussein O. Serum CA 125: A tumor marker for monitoring response to treatment and follow up in patients with Non-Hodgkin Lymphoma. *The Oncologist* 2004; 9: 417-21.
9. Bennet C. Limited usefulness of CA125 measurement in the management of Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 2007; 78(5): 399-404.

