

Falsos negativos y positivos de los marcadores tumorales: sus limitaciones en la práctica clínica. Aplicaciones clínicas al CA-125

A. Jiménez Lacave y M. Allende Monclús

Servicios de Oncología Médica y Medicina Nuclear. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

El objetivo que se pretende con la determinación de un marcador sérico es que sea útil para el enfermo (que ayude a mejorar la supervivencia, que disminuya los costes al evitar otros estudios o que mejore la calidad de vida). El CA-125 es una glucoproteína que se sintetiza en los epitelios derivados de la cavidad celómica y por tanto no es un antígeno específicamente tumoral; así, puede estar elevado tanto en procesos benignos como malignos del tejido donde se origina.

Aunque es un marcador que se eleva en la mayoría de los adenocarcinomas, es de gran utilidad en la evaluación y tratamiento de enfermos con carcinoma de ovario. En el momento actual su mayor utilidad radica en el seguimiento (*Follow-up*) de las enfermas con carcinoma de ovario tras haber hecho una remisión clínica completa de su enfermedad neoplásica tras recibir quimioterapia. También es útil en el diagnóstico diferencial con otros cánceres del tracto digestivo, según la proporción entre los niveles de CA-125 y de CEA. Sin otros procedimientos diagnósticos, la utilización exclusiva del CA-125 en el *screening* del carcinoma de ovario es poco útil.

En el momento actual el concepto de marcador tumoral es muy amplio^{1,2}. En este artículo nos referimos exclusivamente a un grupo cuyo denominador común es que puede ser detectado en sangre o en fluidos biológicos y cuantificado gracias a su capacidad antigénica con técnicas de inmunoensayo utilizando anticuerpos monoclonales; genéricamente podrían denominarse antígenos tumorales (AT) o «*cancer antigens*» (CA).

Uno de los grandes problemas a la hora de utilizar un marcador tumoral de la familia CA en la clínica es que hasta fechas recientes no se había establecido una metodología para evaluar su utilidad^{2,3}. En la práctica oncológica si un marcador tumoral no contribuye a conseguir un beneficio clínico (aumento de la supervivencia, mejora de la calidad de vida o reducción de costes) no se recomienda como test de rutina en la práctica clínica². Pero independientemente del beneficio clínico (*favorable clinical outcome*), otro objetivo que se pretende en los ensayos clínicos con marcadores tumorales es evaluar la corre-

lación que existe entre los resultados de su determinación y el evento clínico-biológico concreto que se quiera medir (*biologic end point*); como por ejemplo: predicción de la recurrencia, evaluación de la respuesta, diagnóstico diferencial, diagnóstico precoz, pronóstico, etc.².

Una de las características que hace a un marcador tumoral del grupo CA cumplir de forma idónea su misión de correlacionar el evento clínico-patológico que queremos poner de manifiesto con el resultado del marcador es que la prueba sea muy sensible (que siempre que exista el evento clínico-patológico concreto haya una elevación del marcador) y muy específica (que siempre que el marcador estuviese elevado ocurriera el evento clínico-patológico concreto). Pero resulta que en la práctica clínica muchos de estos marcadores del grupo CA presentan elevaciones que no son manifestaciones del evento clínico-patológico que se pretende evidenciar (falsos positivos) o, al contrario, no siempre que el evento clínico-patológico se manifiesta hay una elevación del marcador (falsos negativos).

El objetivo de este estudio es conocer las causas que originan los falsos positivos y falsos negativos en la determinación del CA-125 y las limitaciones que tiene en su aplicación clínica.

El CA-125 se sintetiza en el epitelio celómico y por tanto se encuentra en estructuras tan variadas como el mesotelio de la pleura y del peritoneo, el miocardio, el pericardio o el epitelio mülleriano (trompa de Falopio, endocervix y fondo vaginal). El CA-125 no es un marcador específico tumoral, sino que es una glucoproteína (mucina) sintetizada tanto por células normales como malignas que derivan del epitelio antes señalado.

A pesar de que la estructura exacta del CA-125 aún no ha sido dilucidada, y a pesar de las limitaciones que plantea este marcador por su sensibilidad y también por la falta de especificidad, está ampliamente aceptado como marcador en la evaluación del carcinoma de ovario⁴. Las causas que originan falsos positivos y falsos negativos en la valoración de una enferma con cáncer de ovario son diferentes según sea el momento en que se utilice: a) *screening*; b) diagnóstico diferencial; c) monitorización de la respuesta, y d) seguimiento.

Falsos positivos y falsos negativos en el *screening*

El evento clínico-patológico que se quiere evidenciar con la determinación del CA-125 en el *screening* del

Correspondencia: A. Jiménez Lacave.
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Central de Asturias.
33006 Oviedo.

Aceptado para su publicación el 26 de diciembre de 2000.

TABLE 1
**Procesos benignos que pueden cursar
 con elevación del marcador CA-125**

Cirrosis con ascitis
Cirrosis
Salpingitis aguda
Pancreatitis aguda
Endometriosis
Insuficiencia renal
Hepatitis crónica activa
Mioma uterino
Tumores benignos de ovario
Salpingitis crónica
Pancreatitis crónica
Hepatitis crónica alcohólica
Granulomatosis hepática
Menstruación
Embarazo (primer trimestre)
Cirugía abdominal (tres primeros meses)
Inflamación del peritoneo (tuberculosis)
Abscesos tuboováricos
Quistes ováricos serosos y mucinosos benignos
Derrame pericárdico
Sarcoidosis y silicosis
Síndrome de Meigs
Aspergilosis pulmonar
Derrame pleural
Sangrado intraabdominal
Colitis, diverticulitis
Colagenosis (lupus eritematoso y Sjorgren)

cáncer de ovario es detectar este tumor en mujeres que desconocen tener esta enfermedad. En la **tabla 1** se exponen todos los procesos benignos que pueden cursar con una elevación del marcador CA-125 sin que exista cáncer de ovario (falsos positivos por proceso benigno). Resulta llamativo comprobar que este marcador puede estar elevado en procesos fisiológicos del endometrio, como ocurre en el primer trimestre del embarazo, en el postparto, más rara vez en la menstruación y en casos de endometriosis^{4,5}. Los procesos patológicos del hígado son los que engloban enfermedades que cursan con una gran elevación del CA-125. El 67% de los enfermos con cirrosis sin ascitis tienen elevación del CA-125; también está elevado en la hepatitis vírica, en la granulopatosis hepática y en la hepatitis crónica alcohólica. El dato de mayor interés de este marcador en relación con la patología hepática es que en el 100% de los enfermos con cirrosis y ascitis está elevado el CA-125^{4,5} y una de las situaciones que cursan con cifras más altas de este marcador, sin que haya una neoplasia, es cuando hay cirrosis y ascitis^{5,6}.

En cuanto a los falsos negativos, conviene recordar que existe un 60% de casos con carcinoma de ovario en estadio I que cursan con cifras normales de este marcador⁴.

La frecuencia de falsos positivos y falsos negativos limita la utilización de este marcador como proceder único en el *screening* del carcinoma de ovario; sin embargo, cuando se asocia su determinación con otros nuevos anticuerpos monoclonales y con otras pruebas diagnósticas como la ecografía se incrementa la rentabilidad diagnóstica, sobre todo en pacientes de alto riesgo⁴.

Falsos positivos y falsos negativos en el diagnóstico diferencial

La determinación del CA-125 podría ser útil en el diagnóstico diferencial de los tumores con diseminación peritoneal o abdominal de primario desconocido, ya que su elevación podría inclinar la balanza hacia el diagnóstico de un carcinoma de ovario. Sin embargo, como puede verse en la **tabla 2**, existen muchas neoplasias que cursan con elevación del CA-125. La gran cantidad de falsos positivos originados por la presencia de otros tumores que cursan con la elevación del CA-125 limita su utilidad como proceder en el diagnóstico diferencial de la carcinomatosis abdominal de primario desconocido. No obstante, se sabe que cuando la diferencia en la relación entre los niveles de CA-125 y CEA es inferior de 20 a 1 (respectivamente) el diagnóstico orienta a que la neoplasia primaria esté en el tracto gastrointestinal^{4,6}. Es muy raro que el marcador CA-125 sea negativo en presencia de carcinomas de ovarios en estadios avanzados de los tipos anatomopatológicos, cistoadenocarcinoma papilar seroso o carcinoma indiferenciado.

Falsos positivos y falsos negativos en la monitorización de la respuesta

Una utilidad potencial del CA-125 es la monitorización de las respuestas al tratamiento con citostáticos en enfermas con carcinoma de ovario en estadios avanzados (IIIB-IV)^{4,6}. Para algunos autores, si el nivel del marcador CA-125 está por encima de 70 U/ml antes del tercer ciclo, el pronóstico es malo. Para otros la reducción del marcador por debajo de 35 U/ml tras tres ciclos de quimioterapia indica una buena respuesta a la quimioterapia⁴. Por tanto, en el contexto de la monitorización de la respuesta es de gran interés conocer los hechos que pueden justificar falsos positivos. El taxol puede dar lugar a un aumento de los niveles del CA-125 sin que sea consecuencia de la presencia o empeoramiento de la enfermedad. La elevación del CA-125 en pacientes tratadas con taxol (sin que exista progresión de la enfermedad) se

TABLE 2
**Tumores malignos que cursan con CA-125
 elevado**

Carcinoma de ovario
Carcinoma de endometrio
Carcinoma de mama
Carcinoma de cérvix (fundamentalmente adenocarcinoma)
Carcinoma de colon y recto
Carcinoma de páncreas
Carcinoma de pulmón (todos los tipos)
Carcinoma de hígado
Carcinoma de estómago
Carcinoma de vías biliares
Carcinoma de riñón
Carcinoma de uretra
Carcinoma de esófago
Melanoma
Leiomiocarcinoma
Linfoma

explica en base a que el taxol como algunas citoquinas puede incrementar la síntesis o liberación del CA-125. Este hecho ha sido observado en cultivos de líneas celulares de carcinoma de ovario *in vitro* expuestas a este fármaco⁴.

Una de las limitaciones del uso del CA-125 en la monitorización de las respuestas es el alto porcentaje de falsos negativos que puede haber tras finalizar la quimioterapia en pacientes con carcinoma de ovario avanzado. Gracias a la oportunidad que ha habido durante los últimos 25 años de comprobar tras la laparotomía de evaluación la presencia de enfermedad residual tras finalizar la quimioterapia, se sabe que si antes de la laparotomía de evaluación (*second-look*) existe una elevación del CA-125 en el 95% de los casos se confirma que hay enfermedad residual en el momento del *second-look*. Sin embargo, una cifra normal de CA-125 puede ser compatible con la existencia de enfermedad residual evidenciada en el *second-look*, no detectable por medios radiológicos (el 79% de las enfermas con enfermedad residual microscópica cursan con cifras normales de CA-125 y aproximadamente un 50% de las enfermas con enfermedad residual macroscópica sólo evidenciada tras *second-look* cursan también con un marcador CA-125 normal)⁷.

Falsos positivos y falsos negativos en el seguimiento (*follow-up*)

El objetivo de la determinación del CA-125 en el seguimiento de una enferma con carcinoma de ovario es detectar precozmente una recurrencia, bien tras el tratamiento complementario en pacientes con carcinoma de ovario en estadios iniciales o tras la remisión completa en enfermas con enfermedad avanzada. La determinación del CA-125 en el seguimiento puede adelantar el diagnóstico de la recurrencia (antes de ser evidenciada por medios radiológicos) entre 1 y 17 meses, con una mediana de 3-4 meses⁶. Sin embargo, no sabemos si su determinación contribuye a aumentar la supervivencia de las enfermas (*favorable clinical outcome*)^{2,4}. En el momento actual el grupo cooperativo de tumores ginecológicos de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) está llevando a cabo un estudio para demostrar si la indicación de tratamiento en base a la elevación del CA-125 aumenta la su-

pervivencia en comparación con la actitud de esperar para iniciar el tratamiento a que se diagnostique la recurrencia por métodos clínicos radiológicos.

Existen otras situaciones que originan falsos positivos y falsos negativos del marcador CA-125 en cáncer de ovario. Por ejemplo, en las primeras semanas tras la laparotomía este marcador puede estar elevado sin presencia de enfermedad neoplásica. También puede haber un aumento de falsos negativos en enfermas con tumor residual mínimo por un incremento de ciertos factores de crecimiento (factor de crecimiento transformante β [TGF- β], factor de crecimiento epidérmico [EGF], factor estimulante de colonias de macrófagos [M-CSF]), ya que *in vitro* alguno de ellos, al igual que los corticoides, inhiben algún paso de la ruta bioquímica de síntesis del CA-125, mientras que otros factores y citocinas (TGF α , factor de necrosis tumoral α [TNF α], interleucina-1 [IL-1]) pueden elevar la expresión de este marcador⁸.

En el momento actual la introducción de otros anticuerpos monoclonales como el M-11 (además del OC-125) ha aumentado la especificidad de la prueba en las diferentes etapas evolutivas del carcinoma de ovario, pero el límite superior de la normalidad que Bast había propuesto que fuera 35 U/ml se ha ampliado con la introducción de estos anticuerpos a un rango entre 30-60 U/ml⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Welch DR, Rinker-Schaeffer CW. What defines a useful marker of metastasis in human. *J Nat Cancer Inst* 1999; 91:1.351-1.353.
2. Hayes DF, Bast RC, Desch CE, et al. Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor. *J Nat Cancer Inst* 1996; 88:1.456-1.466.
3. George SL. Statistical considerations and modeling of clinical utility of tumor markers. *Hematol Oncol Clin of N America* 1994; 8:457-470.
4. Verheijen RHM, Von Mensdorff-Pouilly S, Van Kamp GJ, Kenemans P. CA-125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9:117-124.
5. DiBaise J, Donovan J. Markedly elevated CA-125 in hepatic cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1999; 28:159-161.
6. Tumor markers in gynaecological cancers-EGTM recommendations (editorial). *Anticancer Res* 1999; 19:2.807-2.810.
7. Feng JX, Yin-Hua Y, Daly L, et al. OVX1 radioimmunoassay complements CA 125 for predicting the presence of residual ovarian carcinoma at *second-look* surgical surveillance procedures. *J Clin Oncol* 1993; 11:1.506-1.510.
8. Marth C, Zeimet AG, Widschwendter M, Daxenbichler. Regulation of CA-125 expression in cultured human carcinoma cells. *Int J Biol Markers* 1998; 13:207-209.
9. O'Brien TJ, Tanimoto H, Konishi I, Gree M. More than 15 years of CA-125: what is know about the antigen, its structures and its function. *Int J Biol Markers* 1998; 13:188-195.