VALOR PRONÓSTICO DE LOS NIVELES SÉRICOS DEL CA-125 EN PACIENTES CON LINFOMA NO HODGKIN.

Priva Zabner de Oziel[1], Rosa Somoza[1], Valentina Wallis[1], Claudia Galicia[1], Jean Desenne[1], Ana Monzón de Orozco[1], Marina Gonzalez[1], Gretta Acquatella[1], Marisela Morales[1], Yasmin Ordoñez[1], María Alejandra Torres[1], Antonieta Natale[1], Aixa Müller[1].

Aprobado para publicación marzo 2012. Publicado abril 2012

RESUMEN:
Introducción: El Ca 125 ha sido considerado un nuevo marcador pronóstico en linfoma No Hodgkin (LNH). El objetivo del trabajo consistió en evaluar la significancia pronostica de los niveles del CA 125 en pacientes con LNH, asociación y correlación con factores clínicos patológicos, biológicos y sobrevida. Métodos: Se procesaron muestras de suero de 67 pacientes con diagnóstico de LNH, de primera consulta, pretratamiento, VIH negativo y sin presentar otras enfermedades, edad promedio 55 años (rango 18-79 años), LNH agresivos 49(73%) y LNH indolentes 18(27%), IPI 60(90%) de bajo riesgo y 7 (10%) de alto riesgo, tiempo promedio de seguimiento 30 meses (rango 3-48 meses). CA 125, B2M e IL-6 se determinaron por inmunoensayos enzimáticos y Proteína C Reactiva, Albúmina sérica, LDH, AST, ALT y Fosfatasa alcalina por métodos de aglutinación directa, colorimétrico y cinético, respectivamente. Resultados: 16(24%) de los pacientes expresaron niveles elevados de CA 125(>35u/ml) (p< 0,001). Asociación significativa (p≤ 0,05) de CA 125 (>35u/ml) con estadio clínico (EC) III-IV, enfermedad voluminosa (EV)>10cm, síntomas B (SB), enfermedad abdominal (EAb) y niveles elevados de LDH y B2M. Correlación significativa y directa con EC, EV, SB, LDH, B2M y AST (p≤0,05) y correlación inversa con albúmina sérica (p=0,02). El análisis univariado mostró una significativa disminución de la sobrevida global en los pacientes con LNH agresivos y niveles elevados de CA 125(>35u/ml) (p=0,03), LDH (p=0,048) y B2M (p=0,02). Según el análisis multivariado, CA 125 perdió su significancia, LDH (p=0,04) y B2M (p=0,003) mantuvieron su valor pronóstico independiente. Conclusiones: Los resultados del presente trabajo sugieren la utilidad pronóstica de los niveles séricos del CA 125, siendo recomendable su inclusión en la evaluación clínica inicial de los pacientes con LNH.

Palabras claves: CA 125, Linfoma No Hodgkin, factor pronóstico.

PROGNOSTIC VALUE OF SERUM CA 125 LEVELS IN NON-HODGKIN´S LYMPHOMA PATIENTS.

SUMMARY
Introduction: CA 125 has been considered a new prognostic marker in Non-Hodgkin lymphoma (NHL). The objective of this study was to determine the prognostic significance of CA 125 levels in NHL patients, the association and correlation with clinical pathological and biological factors and survival . Methods: We processed 67 serum samples from newly diagnosed NHL patients, previously untreated, HIV-negative and free from other diseases, mean age 55 years (range 18-79 years), aggressive NHL 49 (73%) and indolent NHL 18 (27%), IPI: 60 (90%) of low risk and 7 (10%) high risk, the average time of follow up was 30 months (range 3-48 months). CA 125, B2M and IL-6 were determined by enzyme immunoassay methods. C-reactive protein, serum albumin, LDH, AST, ALT and Alkaline phosphatase were determined by direct agglutination, colorimetric and kinetic methods, respectively. Results: Elevated levels of CA 125(> 35 u/ml) were expressed in 16 (24%) of the patients (p <0.001). CA125 levels(> 35 u/ml) were significantly (p ≤ 0.05) associated with the following factors: Clinical stage (CS) III-IV, bulky disease(BD)>10 cm, B symptoms(BS),abdominal disease(ABD) and elevated levels of LDH and B2M.There was a significant and direct correlation (p ≤ 0.05) with CS, BD, BS, LDH, B2M and AST and inversely with serum albumin (p=0,02). Univariate analysis showed a significant decreased of overall survival in patients with aggressive NHL with elevated levels of CA 125 (p <0.048), LDH (p=0.048) and B2M (p=0, 02). In multivariate analysis Ca125 lost its prognostic significance, LDH (p=0.04) and B2M (p=0.003) remained their independent prognostic value. Conclusion: The results of this study suggest the prognostic value of serum levels of CA 125, being recommended for inclusion in the initial clinical evaluation of patients with NHL.

Keywords: CA125, Non-Hodgkin lymphoma, prognostic factor

Solicitar copia a: Priva Zabner de Oziel. privaoziel@hotmail.com
[1]Instituto de Oncología y Hematología (IOH). Ministerio del Poder Popular para la Salud, Universidad Central de Venezuela

Introducción

El antígeno de cáncer CA 125 es una glicoproteína tipo mucina de 220 kD, originalmente definida por un anticuerpo monoclonal murino OC 125, desarrollado contra los determinantes antigénicos expresados por una línea celular de carcinoma de ovario seroso llamada OVCA 433 (1). El CA 125 es expresado en tejidos normales derivados del epitelio celómico, tales como el peritoneo, pleura, pericardio, trompas de Falopio y endometrio (2). Este marcador es comúnmente utilizado para el seguimiento del cáncer epitelial de ovario (2-4), aun cuando también se detectan niveles séricos elevados en otras neoplasias (páncreas, pulmón, estómago, colon, endometrio, mama, carcinoma hepatocelular y mesotelioma), así como en patologías benignas tales como cirrosis hepática, tuberculosis, peritonitis, embarazo y cirugía abdominal (5-9), adicionalmente ha sido considerado un marcador biológico en los linfomas no Hodgkin (LNH) (10).

Los LNH comprenden un variado espectro de desórdenes linfoproliferativos con diferentes comportamientos clínicos y características biológicas (11-14). Recientemente se han reportado datos sobre los niveles séricos elevados del CA 125 en pacientes con LNH y su utilidad como marcador tumoral pronóstico al momento del diagnóstico, para detectar enfermedad avanzada, así como para el monitoreo de la respuesta al tratamiento (10,15,16,18-24).

El objetivo del presente trabajo consistió en evaluar prospectivamente los niveles séricos del CA 125 en pacientes con LNH y profundizar su correlación y asociación con los factores clínicos patológicos y biológicos, así como su relación con la sobrevida, para determinar su utilidad pronóstica.

Métodos

Pacientes: Se evaluaron 67 pacientes con diagnóstico de LNH confirmados clínica e histopatológicamente, los cuales acudieron a la consulta de Linfoma del Instituto de Oncología y Hematología (IOH), U.C.V.-M.P.P.S., durante el periodo 1999 al 2004, siendo el tiempo promedio de seguimiento de la enfermedad de 30 meses (rango 3-48 meses). Se incluyeron pacientes que no recibieron tratamiento previo de la enfermedad, con serología negativa para VIH, excluyéndose los pacientes con LNH con enfermedades asociadas tipo diabetes, insuficiencia renal u otras. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del IOH.

Los pacientes se clasificaron histopatológicamente según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (25). Para la estadificación clínica se aplicó el sistema de clasificación de ANN ARBOR(11): Estadios I-II (enfermedad localizada) y estadios III-IV (enfermedad avanzada). El estado funcional de los pacientes se determinó aplicando la escala de Karnosfky (26). De acuerdo al Índice Pronóstico Internacional (IPI) (27) se clasificaron los grupos de riesgo: Bajo riesgo (bajo riesgo e intermedio bajo) y Alto riesgo (riesgo intermedio alto y alto riesgo). En la práctica clínica con fines pronósticos los LNH se subdividieron en las categorías de linfomas indolentes y agresivos (13).

Evolución clínica: Los pacientes se trataron con esquemas de primera línea establecidos internacionalmente para los Linfomas No Hodgkin (11).

Para la evaluación clínica se aplicaron los siguientes criterios:

Remisión completa (RC): se define como la desaparición de todas las manifestaciones clínicas y signos de la enfermedad, con normalización de las alteraciones radiológicas y de los datos bioquímicos que fueran anormales antes de iniciar la quimioterapia. Una vez finalizado el tratamiento, la respuesta se mantendrá, al menos tres meses. En caso de infiltración de la médula ósea, la desaparición de la enfermedad morfológica/ histológica, deberá ir unida a normalización de las cifras hematológicas periféricas (<12 g/dl de Hb, >100.000 plaquetas/mm3 y >1.500 granulocitos/ mm3).

Remisión Parcial (RP>50): Se define como la reducción del 50% o mas de la enfermedad medible durante al menos un mes. Debe haber ausencias de citopenias periféricas.

Progresión: Aumento en la frecuencia o en la severidad de los síntomas, o aparición de nuevas áreas afectadas, o progresión de más de un 25% en las localizaciones tumorales iniciales.

Sobrevida Global (SG): Es el tiempo transcurrido desde que se hace el diagnóstico y se inicia o no un tratamiento hasta la muerte ocasionada por la enfermedad inicial que se esta evaluando o hasta la fecha del último control.

Sobrevida Libre de Enfermedad (SLE): Es el tiempo transcurrido entre la fecha RC y la nueva aparición de síntomas y signos de enfermedad (recaída).

Muestras

Se realizó una sola toma de muestra por paciente, antes de la administración del tratamiento. Las muestras de sangre se obtuvieron por punción venosa, recolectadas en tubos estériles sin anticoagulante, para la obtención del suero se centrifugaron a 2500 rpm por 10 min. Las muestras se procesaron inmediatamente para la determinación de la albúmina sérica y las enzimas: Lactato deshidrogenasa (LDH), Aspartato amino transferasa (AST), Alanino amino transferasa (ALT) y Fosfatasa Alcalina (FALC). Las muestras correspondientes para la determinación de CA125, B2 Microglobulina (B2M), Proteína C Reactiva (PCR) e Interleuquina-6 (IL-6), se almacenaron a -70° C hasta su procesamiento.

Determinaciòn de los marcadores biológicos

- AST, ALT Y FALC: Se analizaron por métodos cinéticos UV, utilizando un autoanalizador de química sanguínea (Hitachi modelo 704 Roche): ALT (Valor referencia: ≤38 u/l, Roche catálogo N° 851121); AST (Valor de referencia: ≤41 u/l, Roche catálogo N° 851132); FALC (Valor de referencia: ≤ 290 u/l, Roche catálogo N° 816388).
- LDH: Valor de referencia: 80-285 u/l, Invelab catálogo N° 89289.

Según lo establecido por el IPI en pacientes con LNH (27), la actividad de la LDH se consideró anormal para valores >570 U/L, correspondiendo al 100% del valor superior del rango de referencia.

- PCR: se aplicó el método de aglutinación directa semicuantitativo (Wiener Lab. catálogo N° 006531). Valor de referencia: ≤ 6 mg/l.
- B2M: Se determinó mediante el método de inmunoensayo enzimático sobre micropartículas (MEIA), sistema IMX. (Abbot, cat N° 69-2197/R11). Valor de referencia: ≤3,4 mg/dl.
- Antígeno de Cáncer 125: El CA 125 se determinó mediante la tecnología de inmunoensayo enzimático sobre micropartículas (MEIA) empleando el sistema IMX (Abbott Laboratorios Catálogo N° 69-4123/R3). Valor referencia: ≤ 35 u/ml.
- IL-6: Se empleó un ensayo inmunoenzimático (ELISA), modalidad sándwich. (Quantikine Catálogo N° D6050 RD Systems). Se aplicó el valor referencia: 0 – 1.99 pg/ml, basados en estudios anteriores (17).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando los siguientes programas:

- Statgraphics Statistical Graphics Systems Version 6. Graphpad Software V2 05ª.

Basic Statistics, Inc.

Pruebas estadísticas no parámetricas: Test U-Mann-Whitney para determinar las diferencias en el comportamiento del marcador entre los grupos, expresados por la mediana (M) y el coeficiente de correlación de Spearman rank-sum (r) para determinar la correlación entre los factores pronósticos.

Para las curvas de sobrevida se aplicó el método de Kaplan–Meier, la prueba de Log-rank para el análisis univariado y la regresión de Cox para el análisis multivariado.

La significancia estadística se estableció como p=0,05

Resultados

Características clínico-patológicas y biológicas de los pacientes con LNH: En la Tabla I se muestran las características clínico-patológicas de los pacientes evaluados. De acuerdo a los factores de mal pronóstico, 33% de los pacientes presentaron edades mayores de 60 años, 58% de sexo femenino, 60% con estadio clínico III-IV (enfermedad avanzada), 9% estado funcional alterado, 66% con afectación extraganglionar >1 región, 43% presentaron síntomas B, 66% enfermedad voluminosa mayor de 10 cm., y el 21% y 59% presentaron compromiso de médula ósea y enfermedad abdominal respectivamente. Según la histología del tumor, el 60% correspondió al subtipo histológico Linfoma Difuso de Células Grandes tipo B, 12% al subtipo Linfoma Folicular, el 9 % al Linfoma linfocitico pequeño y 19% otros subtipos. En relación a las categorías pronósticas, el 73% correspondieron a LNH agresivos y el 27% a LNH indolentes. Con respecto al IPI, el 90% de los pacientes se categorizaron de bajo riesgo y el 10% de alto riesgo.

En relación a los marcadores biológicos, en la población estudiada 9(13%), 17(25%), 8(12%), 8(8%), 11(16%), 30(45%) y 38(66%) de los pacientes presentaron respectivamente valores elevados de LDH, B2M, AST, ALT, FALC, PCR e IL-6 y 16(24%) de los pacientes cursaron con concentraciones disminuidos de albúmina sérica.

Niveles séricos del CA 125 en pacientes con LNH:

Tabla I. Características clínico-patológicas de los pacientes con LNH

Características		CA 125	
		N=67	%(100)
Edad (mediana 55, rango 18-79 años)	≤ 60 años	46	(67)
	> 60 años	21	(33)
Sexo	Masculino	39	(42)
	Femenino	28	(58)
Clasificación Histológica	Difuso de células grandes	40	(60)
	Células del manto	1	(1)
	Parecido Burkitt	1	(1)
	Células grandes anaplásicas T	3	(5)
	Células T periféricas	2	(3)
	Inmunoblástico	2	(12)
	Folicular	8	(9)
	Linfocitico pequeño	6	(3)
	Tipo maltoma	2	(3)
	Micosis fungoide	2	(3)
Categorías pronósticas	Agresivos	49	(73)
	Indolentes	18	(27)
Estadio Clínico	I-II	27	(40)
	III-IV	40	(60)
Estado funcional Karnosfky	< 70%	6	(9)
	≥ 70%	61	(91)
Enfermedad extraganglionar	≤ 1	23	(34)
	> 1	44	(66)
Síntomas B	No	38	(57)
	Si	29	(43)
Enfermedad voluminosa	≤10 cm	23	(34)
	> 10 cm	44	(66)
Compromiso de médula ósea	No	53	(79)
	Si	14	(21)
Enfermedad abdominal	No	27	(41)
	SI	40	(59)
IPI	Bajo riesgo	60	(90)
	Alto riesgo	7	(10)

IPI: Índice Pronóstico Internacional Bajo riesgo (bajo e intermedio bajo)
Alto riesgo (intermedio alto y muy alto riesgo)

Los niveles séricos del CA 125, al momento del diagnóstico, correspondieron a un valor de mediana de 9,8 u/ml (rango 0-822 u/ml). De los 67 pacientes estudiados 16(24%) presentaron niveles de CA 125(> 35 u/ml) significativamente aumentados respecto al grupo de 51(73%) de pacientes con valores del marcador inferiores a 35u/ml, p< 0,001. (Tabla II)

Asociación de los niveles séricos de CA 125 con las características clínico-patológicas y biológicas de los pacientes con LNH: En la tabla III, observamos que los pacientes con estadio clínico III-IV cursaron con valores del CA 125 significativamente superiores comparados con el grupo de pacientes con estadio clínico I-II, p=0,02. El grupo de pacientes con enfermedad

Tabla II. Niveles séricos del CA 125 en pacientes con LNH.

CA 125	≤ 35 u/ml	> 35 u/ml	*p
Nº pacientes= 67	51(76)	16(24)	
Mediana	7.3	94.4	<0,001
Rango	0-32.2	35-822	

p significativa = 0,05 * p: Prueba U-Mann-Whitney. CA 125: Antígeno de cáncer 125

voluminosa >10cm presentó niveles del CA 125significativamente superiores (p=0,05) respecto al grupo con enfermedad voluminosa <10cm. Los niveles del CA 125 fueron significativamente elevados en el grupo de pacientes que presentaron síntomas B (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) respecto al grupo con ausencia de los síntomas, p< 0,0001.

Los valores elevados del CA 125 se asociaron significativamente (p<0,0001) con el grupo de pacientes que presentó enfermedad abdominal en comparación con el grupo de pacientes que no presentó dicha condición. No se obtuvieron diferencias significativas relacionadas con la edad, las categorías pronósticas, el estado funcional, la enfermedad extraganglionar, el IPI y compromiso de médula ósea.

En cuanto a los marcadores biológicos (Tabla IV), observamos niveles elevados del Ca 125 significativamente asociados con el grupo de pacientes que expresaron actividad anormal de LDH (>570UI/L) respecto al grupo de pacientes con valores de LDH < 570 UI/L, p=0,04. Valores elevados de CA 125 se asociaron significativamente con el grupo de pacientes que expresaron valores alterados de B2M en comparación con el grupo de pacientes con valores normales de B2M, p=0,01. No se obtuvieron resultados significativos asociados a los valores de AST, ALT, FALC, albúmina sérica, IL-6 y PCR.

Tabla III. Asociación de los niveles séricos del CA 125 con las características clínico-patológicas en pacientes con LNH.

Características		N	CA 125 (M) u /ml	Rango	*p
Edad	≤60 años	46	10,8	0-822	0,84
	>60años	21	8,5	2,8-175	
Categorías Pronósticas	Agresivos	49	13,8	0-783	0,08
	Indolentes	18	6,9	1,2-822	
Estadio Clínico	I-II	27	6,3	0-783	0,02
	III-IV	40	15,8	1,2-822	
Estado Funcional Karnofsky	< 70 %	6	6,7	0-101	0,40
	≥ 70%	61	9,8	1,8-822	
Enfermedad Extraganglionar	≤1	23	17,2	2,8-783	0,27
	>1	44	8,4	0 – 822	
Enfermedad voluminosa	≤10 cm	23	6,8	1,21– 696	0,05
	>10 cm	44	14,0	0 – 822	
IPI	Bajo riesgo	60	9,6	0-822	0,40
	Alto riesgo	7	23,0	4,2-32,2	
Síntomas B	No	38	7,3	0-255	<0.0001
	Si	29	27,3	1,2-822	
Enfermedad Abdominal	No	27	6,8	0-783	<0.0001
	Si	40	17,9	1,2-822	
Compromiso de médula ósea	No	53	10	0-783	0,20
	Si	14	13	3,0-822	

IPI: Indice pronostico Internacional M: mediana

CA 125: Antígeno de cáncer 125 *p significativa = 0,05. Prueba U-Mann-Whitney

Tabla IV. Asociación de los niveles séricos del CA 125 con los marcadores biológicos en pacientes con LNH

Variables		N	CA 125 (M) u/ml	Rango	p*
LDH*	≤570 UI/L	58	9,7	1,73-822	0,04
	>570UI/L	9	35,1	0-167	
B2M	≤3.4 mg/l	50	8,4	0-783	0,01
	>3.4 mg/l	17	18,3	5,9-822	
AST	≤38 U/L	59	5,5	0-822	0,28
	>38 U/L	85,5	15,7	6,2-696	
ALT	≤41 U/L	59	9,8	0-822	0,83
	>41 U/L	8	9,4	3,9-696	
FALC	≤290 U/L	55	9,6	0-822	0,76
	>290 U/L	12	11,6	1,21-696	
Albúmina sérica	≤ 3,4 g/dl	12	20,5	5,9-106	0,80
	> 3,4 g/dl	54	9,0	0-822	
IL- 6	≤ 1,99 pg/ml	23	6,8	1,73-167	0,15
	> 1,99 pg/ml	38	9,7	0-783	
	VD	6			
PCR	≤6 mg/l	37	9,5	1,7-783	0,32
	>6 mg/l	30	13,6	0-822	

CA 125: Antígeno de Cáncer 125 PCR: Proteína C Reactiva FALC: Fosfatasa alcalina
B2M: Beta 2 microglobulina ALT: Alanina amino transferasa AST: Aspartato amino transferasa
IL-6: Interleukina-6 LDH*: Lactato deshidrogenasa (100% del límite superior del valor de referencia)
VD: valor desconocido p significativa = 0,05 p*: Prueba U-Mann-Whitney

Correlación de los niveles séricos de CA 125 con las características clínico- patológicas y marcadores biológicos en los pacientes con LNH: Los niveles del CA 125 correlacionaron de forma directa y significativa con el estadio clínico de los pacientes (r=0,29 p=0,02), enfermedad voluminosa (r=0,25 p=0,05), síntomas B (r=0,33 p=0,01) y enfermedad abdominal (r=0,30 p=0,02). (Tabla V).

El análisis de correlación de los niveles del CA 125 con los marcadores biológicos (Tabla Nº VI), mostró una correlación significativa y directa con los valores de LDH (r=0,24 p=0,04), B2M (r= 0,32 p=0,05) y AST (r=0,27 p= 0,045). También observamos una correlación inversa estadísticamente significativa con las concentraciones de albúmina sérica (r = - 0,30 p=0,02).

Evolución clínica: Se estudiaron 67 pacientes durante un tiempo promedio de seguimiento de 30 meses (rango 3-48 meses). De acuerdo a la evolución clínica, 27(40%) de los pacientes entraron en remisión completa, 29(44%) respondieron parcialmente, siendo la respuesta global de 56(84%). Del grupo de pacientes estudiados, 11(16%) progresaron y 24(36 %) fallecieron.

Análisis de la sobrevida de los pacientes con LNH: En la tabla VII observamos el análisis univariado de la sobrevida global de acuerdo a los marcadores biológicos considerados en el estudio, para el tiempo de seguimiento de 4 años.

Tabla V. Correlación de los niveles séricos del CA 125 con las características clínico-patológicas en pacientes con LNH.

Características	r	*p
Edad	0,15	0,27
Estadio clínico	0,29	0,02
Estado funcional Karnofsky	0,08	0,54
Enfermedad extraganglionar	0,18	0,17
Enfermedad voluminosa	0,25	0,05
IPI	0,16	0,24
Síntomas B	0,33	0.01
Enfermedad abdominal	0,30	0.02
Compromiso de médula ósea	0,13	0,27

Los pacientes con LNH agresivos y valores elevados de CA 125 (>35 u/ml) presentaron una probabilidad de sobrevida global significativamente inferior (50%) comparada con la probabilidad de sobrevida global (71%) del grupo de pacientes con valores normales del CA 125, p = 0,030 (Figura Nº 1).

La probabilidad de la sobrevida global de los pacientes con LNH resultó significativamente disminuida en el grupo de pacientes con niveles elevados de LDH (p=0,048) (Figura Nº 2) y B2M (p=0,02) (Figura Nº 3).

En el análisis multivariado de la sobrevida global (Tabla VIII), observamos que el CA 125 perdió su significancia como marcador pronóstico independiente, los marcadores biológicos que demostraron ser estadísticamente independientes de la sobrevida correspondieron a LDH (p=0,04) y B2M (p=0,003).

El tamaño de la muestra y la distribución de los datos (vivos y fallecidos), fueron limitantes para el análisis de la sobrevida en el grupo de los linfomas indolentes, igualmente para las curvas de la sobrevida libre de enfermedad en ambos grupos pronósticos (datos no mostrados).

Tabla VI. Correlación de los niveles del CA 125 con los marcadores biológicos en pacientes con LNH.

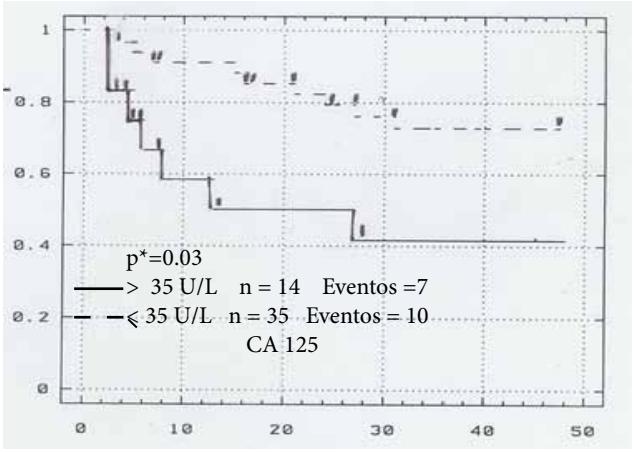
Variables	r	p*
LDH	0,24	0,04
B2M	0,32	0,02
AST	0,27	0,045
ALT	0,01	0,91
FALC	0,11	0,4
Albúmina sérica	-0,30	0,02
IL-6	0,22	0,1
PCR	0,1	0,41

PCR: Proteína C Reactiva FALC: Fosfatasa alcalina B2M: Beta 2 microglobulina AST: Aspartato amino transferasa LDH: Lactato deshidrogenasa ALT: Alanina amino transferasa NS: no significativo CA 125: Antígeno de cáncer 125 p significativa = 0,05 p*: Correlación Spearman

Tabla VII. Análisis univariado de la Sobrevida Global segùn los marcadores biològicos en los pacientes con LNH.

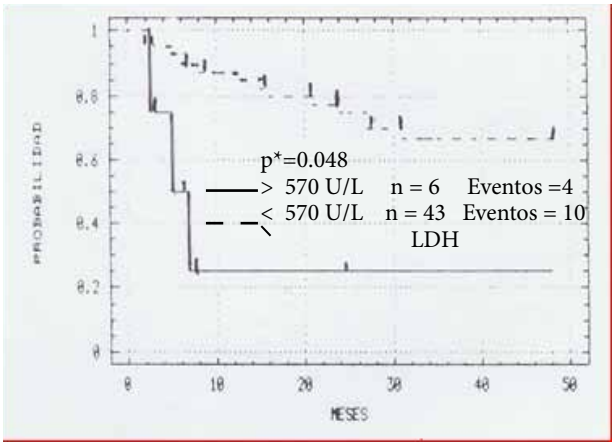
Variables	Condiciòn	LNH Agresivos n=49 SG p*
CA125	≤35U/ml vs >35U/ml	0,03
LDH	≤570 U/L vs >570U/L	0,048
B2M	≤3.4mg/l vs >3.4mg/l	0,02
AST	≤38U/L vs >38U/L	ns
ALT	≤40U/L vs >40U/L	ns
FALC	≤290U/L vs >290U/L	ns
PCR	≤6 mg/l vs >6mg/l	ns
IL-6	≤1.99pg/ml vs>1.99pg/ml	ns
Albùmina sérica	≤3.4g/dl vs >3.4g/dl	ns

SG: Sobrevida global
CA 125: Antígeno de cáncer 125 LDH: Lactato deshidrogenasa B2M: Beta 2 microglobulina AST: Aspartato amino transaminasa ALT: Aspartato amino transferasaa FALC: Fosfatasa alcalina PCR: Proteína C Reactiva IL-6:Interleuquina-6 ns: No significativo p*: Prueba Log Rank



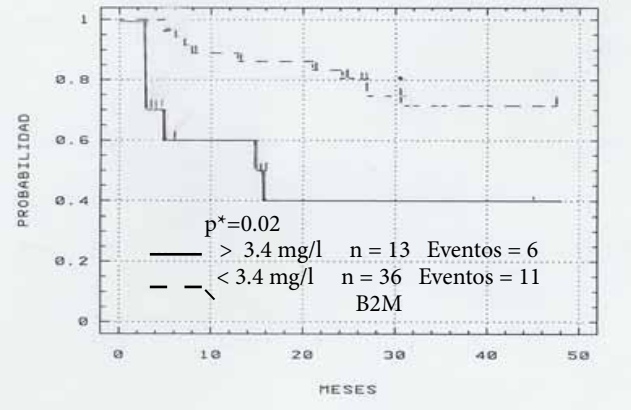
CA 125: Antígeno de cáncer 125 N: Número pacientes, Eventos: Nº fallecidos Tiempo de seguimiento: 3 a 48 meses p significativa = 0.05 p*: Análisis univariado Prueba Log Rank

Figura No. 1 Curva de la Sobrevida global de acuerdo a los niveles del CA 125 en pacientes con LNH agresivos. Método Kaplan Meier.



p significativa = 0.05 p: Análisis univariado Prueba Log Rank LDH: Lactato deshidrogenasa. N: Número pacientes Eventos: FallecidosLNH: Linfoma No Hodgkin Tiempo de seguimiento: 3 a 48 meses

Figura 2. Curva de la sobrevida global de acuerdo a los niveles de LDH en pacientes con LNH agresivos. Método Kaplan Meier



p significativa= 0.05 p*: Análisis univariado Prueba Log Rank B2M: Beta 2 Microglobulina Tiempo de seguimiento: 3 a 48 meses N: Número pacientes Eventos: FallecidosLNH: Linfoma No Hodgkin

Figura 3. Curva de la Sobrevida global de acuerdo a los niveles de B2M en pacientes con LNH agresivos. Método Kaplan Meier

Discusión

El CA 125 ha sido considerado un nuevo factor pronóstico en pacientes con LNH en base a sus niveles séricos al momento del diagnóstico (15,16,18-23).

En el presente estudio evaluamos la significancia de los niveles séricos del CA 125 en un grupo de 67 pacientes con LNH, al momento del diagnóstico y antes de iniciar el tratamiento, observando valores elevados en el 24% de los pacientes, siendo este valor inferior al rango de prevalencia (34%-72%) reportado por otros autores (15,16,18,19,22,23,29,30). Esta variabilidad podría reflejar la gran heterogeneidad clínica y biológica que caracteriza a esta patología, así como probablemente la influencia de la respuesta inflamatoria del organismo afectado frente al tumor.

Tabla VIII. Análisis Multivariado de la Sobrevida Global segùn los marcadores biològicos en los pacientes con LNH.

Variables	Condición	SG p*
CA125	≤35U/ml vs >35U/ml	ns
LDH	≤570 U/L vs >570U/L	0,04
B2M	≤3.4mg/l vs >3.4mg/l	0,003

CA 125: Antígeno de cáncer 125 LDH: Lactato deshidrogenasa
B2M: Beta 2 microglobulina p significativa = 0,05
p* : Regresiòn de Cox SG: Sobrevida Global

El CA 125 no es producido por las células linfomatosas sino por las células mesoteliales (19,30-33) y estudios inmunohistoquìmicos recientes sugieren que no pareciera ser secretado directamente por las células del linfoma (29). Las citoquinas inflamatorias (IL-1, TNFα, IL-6, IL-8) producidas por los macrófagos y células del linfoma podrían estimular la secreción del Ca 125(10, 18, 20,24). La presencia de derrames (peritoneo, pleura, pericardio) podría aumentar la producción del Ca 125 por las células mesoteliales (15, 19,34). Debido a que la producción del CA 125 se origina por células diferentes de la célula linfomatosas, sus niveles séricos serían más un reflejo de la respuesta inflamatoria del paciente frente a la enfermedad que del propio tumor y dado que la producción de las citoquinas es proporcional a la masa tumoral, no es sorpresivo la asociación del CA 125 con varias características de la enfermedad avanzada (17,24).

La mayoría de los pacientes presentaron enfermedad avanzada, afectación de más de un sitio extranodal, enfermedad voluminosa> 10 cm y compromiso abdominal, características que reflejan la extensión del tumor y su potencial invasivo, factores asociados con una disminución de la respuesta al tratamiento y sobrevida (27,35).

De acuerdo a nuestro análisis, los niveles elevados del CA 125 se asociaron y correlacionaron significativamente con las características clínico patológicas expresión de enfermedad avanzada, enfermedad voluminosa>10cm, síntomas B y enfermedad abdominal, coincidiendo con los reportes de otros estudios (16,19,20,21,33,35). Adicionalmente a estas características otros autores han reportado la asociación con enfermedad extranodal, compromiso de medula ósea, estado funcional e IPI score (16, 18, 20,27-30). Aun cuando las célula linfomatosas no secretan CA 125, algunos investigadores han reportado niveles elevados del marcador en aproximadamente 40% de los pacientes con LNH, particularmente en presencia de derrame peritoneal, pleural o pericárdico (34).

No observamos asociación entre el CA 125 y las categorías pronòsticas por lo que no se relaciona con la histología del tumor, tampoco con la edad y sexo, información que coincide con otros reportes en la literatura (21,22).

Evaluamos el comportamiento del CA 125 respecto a los marcadores biológicos y observamos niveles elevados del CA 125 asociados significativamente con valores incrementados de la LDH y B2M, coincidiendo con los reportes de otros autores (15, 18, 19, 20,29). Adicionalmente obtuvimos una correlación significativa y directa con los valores de LDH y B2M coincidiendo con los reportes de otros investigadores (20, 23,33), pero no así con los trabajos de Ozguroglu y col. (16) y Benboubker y col. (18).

Es interesante señalar que la información biológica que provee el CA 125 es diferente a la que aportan los marcadores LDH y B2M, los cuales son liberados por las células linfomatosas y por otras células del organismos, reflejando una medida de la carga tumoral y de la actividad proliferativa del tumor, mientras que el CA 125 sería un índice de la respuesta del paciente frente al potencial invasivo del tumor y por ende de su actividad infiltrante.

Observamos una correlación estadísticamente significativa e inversa entre los niveles del CA 125 y la albúmina sérica, ambos factores asociados con la reacción del organismo frente al tumor y la respuesta inmune inflamatoria. La liberación de las citoquinas podría explicar la disminución de los niveles de la albúmina sérica, la presencia de síntomas B, la velocidad de sedimentación globular (VSG) elevada y la anemia en pacientes con LNH agresivos y el TNF y la IL-6 están muy relacionadas con estas manifestaciones. La IL-6 es un inductor de la síntesis de fibrinógeno en el hígado, el mayor determinante de la (VSG) e inhibe la síntesis hepática de la albúmina causando hipoalbuminemia (17,35). No obtuvimos resultados significativos de asociación y correlación entre los niveles del CA 125, IL-6 y PCR, aunque la expresión del CA 125 sea reflejo de la respuesta inflamatoria del organismo frente al tumor (33).

El análisis univariado de la sobrevida global de los pacientes con LNH agresivos de acuerdo a los niveles del CA 125 al momento del diagnóstico, indicó que el grupo de pacientes con niveles aumentados presentó una sobrevida global significativamente disminuida en comparación con la sobrevida global de los pacientes con niveles normales del marcador, para un tiempo de seguimiento entre 3 - 48 meses, sin embargo el CA 125 no reflejó su valor pronostico independiente en el análisis multivariado. Niveles elevados del CA 125 se han asociado con el empeoramiento de la evolución de los pacientes con LNH (18-20,30). Bairey y col. (20) observaron una peor sobrevida global en pacientes con LNH agresivo y niveles aumentados del CA 125, pero en el análisis multivariado este marcador biológico perdió su significancia biológica. Zacharos y col. (19) observaron una sobrevida a 5 años del 65% y 20% en pacientes con LNH agresivos con niveles normales o elevados de CA 125 respectivamente, manteniéndose la significancia estadística de esta diferencia en el análisis multivariado. Benboubker y col. (18) reportaron una mayor sobrevida asociada con LNH de bajo grado y niveles normales de CA 125, pero los resultados del análisis multivariado son desconocidos. Zidan y col. (23) mostraron una disminución de la sobrevida global en pacientes con LNH agresivos con valores anormales de CA 125. Según El Gawad y col (29) los niveles elevados de CA 125 fueron predictivos de una menor sobrevida global.

En nuestro estudio sobre el análisis univariado de la sobrevida global en los pacientes con LNH agresivos respecto a la LDH y B2M, pudimos confirmar lo reportado por otros autores (30,36-38,40) respecto a la asociación de sus niveles elevados con una peor sobrevida global, así como su valor pronóstico independiente en el análisis multivariado.

Algunos autores han propuesto que el valor pronóstico del IPI pudiera mejorarse con la inclusión de niveles elevados del CA 125 y B2M en la categorización de los pacientes con LNH (41).

Es importante tomar en consideración los factores que influyen en la variabilidad de los resultados y en consecuencia la dificultad de comparar los trabajos publicados. Estos factores estarían relacionados con el tamaño de muestra, la heterogeneidad de las poblaciones de los pacientes estudiados y los esquemas de tratamientos, por lo que sería recomendable realizar estudios multicèntricos incluyendo un mayor número de pacientes, recibiendo el mismo tratamiento, homogeneidad histológica y características clínicas, además la estandarización metodológica.

Los resultados del presente trabajo sugieren la utilidad de la determinación de los niveles séricos del CA 125 al momento del diagnóstico, antes de iniciar el tratamiento y también han permitido profundizar sobre el comportamiento biológico del tumor, asociándose con la agresividad de la enfermedad. La determinación del CA 125 pudiera proveer importante información pronóstica al ser incorporado en la evaluación clínica inicial del paciente con LNH.

Agradecimientos

Al Profesor Leovigildo García por la asesoría estadística.

A la Fundación Badán por su colaboración en el financiamiento del estudio estadístico.

Referencias:

1. Bishof P. "What we know about the origin of CA 125? European Journal of Obstetrics Gynecology Reproductive Biology 1993; 49:93-98.
2. Brioshi PA, Bishof P, Rapin C, De Roten M, Irion O, Kraver F. Longitudinal study of CEA and CA 125 in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 1985; 21:1-6.
3. Cruickshank DJ, Terry PB, Fullerton WT. CA 125 response assessment in epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 1992; 51: 58-61.
4. Sturgeon C. Practice guidelines for tumor marker use in the clinic. Clinical Chemistry 2002; 48(8): 1151-59.
5. Akagi M. Clinical significance of serum CA 125 values in patients with cancers of digestive system. Am J Med Sci. 1986; 292:30-34.
6. Simsek H, Kadayifci A, Okan E. Importance of serum CA 125 levels in malignant peritoneal mesothelioma. Tumor biol. 1996; 17:1-4.
7. Kimura Y, Fujii T, Hamamoto K, Mijagawa N, Kataoka M, Iio A. Serum Ca 125 level is a good prognostic indicator in lung cancer. Br J Cancer. 1990; 62: 676-78.
8. Haga Y, Sakamoto K, Egami H, Yoshimura R, Akagi M. Elevation of serum CA 125 values in healthy individuals and pregnant women. Am J Med Sci. 1986; 292:25-29.
9. Imai A, Itoh T, Niwa K, Tamaya T. Elevated CA 125 serum levels in patient with tuberculous peritonitis. Arch Gynecol Obstet. 1991; 248:157-59.
10. Morra E. The biological markers of Non-Hodgkin´s Lymphomas: Their role in diagnosis, prognostic assessment and therapeutic strategy. The International Journal of Biological Markers. 1999; 14 (3): 149-53.
11. Feldman AL, Pittaluga S, Jaffe ES, Classification and histopathology of the lymphomas. En Canellos G.P., Lister T.A., Young B., editors. The lymphomas. Saunders, Elsevier. Second Edition 2006 p.2-38.
12. Fisher RJ, Mauch PM, Friedberg JW. Non Hodgkin Lymphomas. En Cancer principles and Practice Oncology. Vincent De Vita Jr., Samuel Hullman, Steve A. Rosemberg. 7th Edition. Lippincott: Williams & Wilkins 2005. Capitulo 41-2; p.1957-1997
13. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA. Non Hodgkin lymphoma: an update. The Lancet Oncology 2004; 5: 341-352.
14. Evans LS, Hancock BW. Non Hodgkin Lymphoma. Lancet, 2003; 362:139-46
15. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy G, 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.
16. Özgüroglu M, Turna H, Demir G, et al. Usefulness of the epithelial tumor marker CA-125 in non-Hodgkin's lymphoma. Am J Clin Oncol. 1999; 22 (6) 615-618.
17. Zabner-Oziel P, Galicia C, Somoza R, Wallis V, Desenne J, González M, et al. Valor pronóstico de los niveles séricos de la IL-6 en linfoma No Hodgkin. Acta Científica de la Sociedad Venezolana de Bioanalistas Especialistas 2006,9(1).11-21.
18. Benboubker L, Valat C, Linassier G. A new serologic index for low- grade non-Hodgkin's lymphoma based on initial CA125 and LDH serum levels. Annals of oncology 2000; 11:1485-91.
19. Zacharos ID, Efstathious SP, Petreli E, Georgiou G, Tsioulos DI, Mastorantonakis SE, et al. The prognostic significance of CA125 in patients with non-Hodgkin's lymphoma. Eur J Haematology 2002; 69:221-226.
20. Bairey O, Blickstein D, Stark P, Prokocimer M, Nativ HM, Kirgner I, et al.: Serum CA125 as a prognostic factor in Non-Hodgkin's lymphoma. Leukaemia & Lymphoma 2003; 44 (10):1733-38.
21. Dilek I, Ayakta H, Demir C. CA-125 levels in patients with non-Hodgkin's lymphoma and other hematologic malignancies. Clin Lab Hem. 2005; 27:51-55.
22. Batlle M, Ribera JM, Oriol A, Pastor C, Mate JL, Fernández Avilés F, Flores A, et al. Usefulness of tumor markers CA 125 and CA 15-3 at diagnosis and during follow up in non-Hodgkin's lymphoma: study of 240 patients. Leuk & Lymphoma 2005; 46:1471-76.
23. Zidan J, Hussein O, Basher W, Zohar Sh. Serum CA 125. A

tumor marker for monitoring response to treatment and follow up in patients with Non-Hodgkin´s lymphoma. The Oncologist 2004;9: 417-21.

24. Bonnet C, Beguin Y,Fassotte MF, Seidel L, Luyckx F, Fillet G.Limited usefulness of CA 125 measurement in the management of Hodgkin`s and non-Hodgkin`s lymphoma. European journal of Haematology 2007;78:399-40
25. Harris N., Jaffe ES, et al. World Health Organization Classification of Neoplasic Diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting. The Haematology Journal 2000; 1:53-66.
26. Karnosfky et al. Clinical Oncology. P. Rubin Ed. American Cancer Society. 1983.
27. Shipp H.A. A predictive model for aggressive non Hodgkin´s lymphomas. The International Non-Hodgkin´s lymphomas prognostic factors project. N. Engl. J. Med 1993; 329: 987-994.
28. Montserrat E. Prognostic factors in aggressive lymphoma. The contribution of novel markers. Ann Hematol. 2001; 80: B42 – B44.
29. Wei G, Yuping Z, Jun W, Bing Y, Qiaohua Z. CA 125 expression in patients with non-Hodgkin´s lymphoma. Leukemia & Lymphoma 2006:47(7):1322-26.
30. 30.El Gawad IA., Shafik HE. CA 125, a new prognostic marker for aggressive NHL. Journal of the Egyptian Nat. cancer Inst. 2009:21(3):209-217.
31. Vlasveld LT, Ermens AAM, Sonnenberg AA, Pauwels P. Elevated serum Ca 125 concentration due to expression by diffuse large B-cell lymphoma. Ann Clin Biochem 2000;37:545-48
32. Fehm T, Beck E, Valerius T, Gramatzki M, Jager W. CA 125 elevations in patients with malignant lymphomas. Tumour Biol 1998;19:283-289.
33. Pabst T, Ludwig C. CA 125: A tumor marker in non-Hodgkin`s lymphomas J Clin Oncol 1995; 13: 1827-28
34. Wiernik PH. Serum CA 125 and PSA concentration in patients with lymphoma. Clin Adv Hematol Oncol 2008; 6(7):527-31.
35. Nicolaides C, Dimou S, Pavlidis N. Prognostic factors in aggressive Non- Hodgkin's lymphomas. Oncologist 1998; 3: 189-197.
36. Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum B2-microglobulin in malignant Lymphoma. Cancer 1983; 51:2220-25.
37. Swan F Jr. ,Velasquez WS, Tucker S, Rechman JR, Rodriguez MA ,Mclaughlin P. A new serologic staging system for large cell lymphoma based on initial beta-2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels. J Clin Pathol. 1989; 7:1518-27.
38. Johnson PWM, Whelan J, Longhurst S, Stepaniewska K, Matthews J, Amess J, et al. B2 microglobulin: a prognostic factor in diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas. Br J Cancer. 1993; 67:792-97.
39. Litam P, Swan F, Cabanillas F, Tucker SL, McLaughlin P, Hagemeister FB, Rodriguez MA, Velasquez WS. Prognostic value of serum Beta-2 microglobulin in low grade lymphoma. Ann Intern Med. 1991, 114:855-60.
40. Aviles A, Narvaez BR, Diaz-Maqueo JC, Guzmán R, Talavera A, García EL, et al. Value of serum B2 microlobulin as an indicator of early relapse in diffuse large cell lymphoma. Leukemia & Lymphoma 1993;9:377-380.
41. Gui W, Wang T,Wang J,Wang L, He J, Yang B., et al. Int j Biol Markers 2008; 23(4):207-13.