

Proto colat 43.

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

GRUPO DE GINECOLOGIA

PROYECTO DE INVESTIGACION

"Experiencia con el CA 125 como marcador tumoral  
en el cáncer de ovario y otros tumores ginecológicos  
malignos en el Instituto Nacional de Cancerología"

Presentado a : Comité de Investigaciones y Pu-  
blicaciones Científicas INC.

Presentado por : Dr. Gonzalo Pérez  
Especialista en Entrenamiento  
Grupo Ginecología INC

BOGOTA, D.E.,

02 de Julio de 1987

## I. EL SOLICITANTE

- 1.1. Grupo de ginecología.  
Instituto Nacional de Cancerología. (INC)

## II. LA SOLICITUD

- 2.1. Nombre del proyecto : "Experiencia con el CA 125 como marcador tumoral en el cáncer de ovario y otros tumores ginecológicos malignos en el INC".
- 2.2. Participantes : Dr. Gonzalo Pérez,  
Especialista en Entrenamiento Grupo Ginecología INC.  
Dr. Germán Arango,  
Especialista en Entrenamiento Grupo Ginecología INC.  
Dr. Hugo Quijano,  
Jefe Grupo Ginecología INC.  
Dra. Nohora Elizabeth de Báez,  
Jefe Grupo Biología Molecular INC.  
Dr. Francisco Martín,  
Jefe Departamento de Patología INC.

## III. COSTOS

3.1.	Costo total del proyecto : .....	\$	26.000
3.2.	Procedencia y destino del financiamiento :		
	Fuente :		
	Destino :		
	Fotocopias de artículos y del proyecto .....	\$	2.000
	Manuscrito	\$	5.000
	Diapositivas	\$	3.000
	Gráficas	\$	3.000
	Edición	\$	3.000
	Tiempo de computador y estadística	\$	<u>10.000</u>
	TOTAL .....	\$	<u>26.000</u>

3.3. Fecha de iniciación del proyecto : 1 de Abril 1987.

3.4. Duración en meses del proyecto : 4 meses.

#### IV. EL PROYECTO

4.1. "Experiencia con el CA 125 como marcador tumoral en el cáncer de ovario y otros tumores ginecológicos malignos en el INC".

4.2. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACION DEL PROYECTO.

Las neoplasias del ovario tienen gran importancia por la alta incidencia que presentan y la elevada mortalidad que ocasionan especialmente en países desarrollados y probablemente con el tiempo en países en vía de desarrollo a medida que los avances tecnológicos de alguna manera comprometidos en la etiología de la enfermedad, lleguen a ellos. En los Estados Unidos 18.000 nuevos casos son diagnosticados cada año y mueren cerca de 11.000 pacientes en el mismo período como consecuencia de esta enfermedad. En los países nórdicos, las cifras son aún mayores y por el contrario el Japón es la excepción por causas desconocidas (12). En Colombia, el cáncer de ovario ocupa la 6a. posición dentro de la patología maligna en la mujer. En el INC se admiten anualmente 60 nuevas pacientes con la enfermedad. La incidencia y prevalencia del cáncer de ovario en mujeres por encima de 40 años en los Estados Unidos son de 40 y 80 casos por año por 100.000 respectivamente (1).

Hasta el momento la base del tratamiento para el cáncer de ovario ha sido de cirugía, cuya finalidad es establecer el tipo de enfermedad y su extensión, así como lograr la disminución del volumen tumoral y dar oportunidad a los tratamientos complementarios con quimioterapia, radioterapia externa o aplicación de fármacos y sustancias radiactivas en la cavidad peritoneal. Este último método no se utiliza actualmente en el INC. Un punto crítico en el manejo de las pacientes es saber en qué momento el tumor presenta una recurrencia, pues con los métodos disponibles en muchas ocasiones el diagnóstico se hace tardíamente, con el consecuente ensombrecimiento del pronóstico. La operación de segunda, tercera y posteriores miradas son una herramienta importante en la evaluación y seguimiento de la enfermedad pero no son el método más sensible y acarrear morbilidad.

Desde la década de los 70 se inició con mayor intensidad la búsqueda de un marcador tumoral que pudiera relacionarse de una manera precisa con el tejido tumoral hasta que finalmente a comienzo de esta década se consiguió gracias a la utilización de los anticuerpos monoclonales la identificación de un marcador tumoral de tipo antigénico que se ha llamado CA 125 (9). El CA 125 es un determinante antigénico unido a una gli-

*Concepto Peligroso!*

*Recuperación*

cotoroteína de alto peso molecular asociada con la diferenciación del conducto Mülleriano. En 1983 se realizó el primer estudio clínico que demostró una muy buena correlación entre los niveles séricos del antígeno y la evolución tumoral. La utilización de CA 125 se está extendiendo y aunque hasta el momento no podemos decir que sea el marcador tumoral ideal, probablemente a medida que se perfeccionen las técnicas de titulación y se establezcan protocolos que rijan la utilización clínica mejorará su sensibilidad. En el INC se viene titulando este marcador desde hace diez meses en pacientes con tumores ováricos y otras enfermedades ginecológicas malignas. Pretendemos evaluar la experiencia hasta el presente y plantear, si es posible, futuros estudios.

#### 4.3. OBJETIVOS.

- 4.3.1. Determinar la *sensibilidad* sensibilidad y especificidad del CA 125 en los tumores ováricos con base en la cifra pre-operatoria y los hallazgos quirúrgicos en la laparotomía clasificadora o en las operaciones de *segunda, tercera y subsiguientes miradas. reexploraciones* segunda, tercera y subsiguientes miradas.
- 4.3.2. Plantear un protocolo de seguimiento de pacientes con cáncer de ovario con el CA 125 con base en la revisión bibliográfica presente.

#### 4.4. IMPACTO CIENTIFICO.

Se espera con esta revisión bibliográfica, actualizar los conocimientos en nuevos métodos diagnósticos y de manejo del cáncer de ovario así como revisar la experiencia en el INC con el CA 125 y confrontar los resultados con los informes internacionales.

No existen muchas publicaciones que se refieran a estudios con el CA 125 y en este sentido el INC es una institución piloto en Latinoamérica.

#### 4.5. IMPACTO SOCIAL Y ECONOMICO.

A través de la revisión de los casos, se espera obtener la sensibilidad y especificidad del CA 125 en el cáncer de ovario en el INC y con base en estos resultados mejorar la utilización e interpretación de la prueba.

*examen*  
El bajo costo social y económico del *examen* text permitiría ahorrar los

*reexplnaciones*

riesgos y recursos que conllevan las **operaciones de segunda, tercera y posteriores miradas** y permitiría mejorar el pronóstico de vida de las pacientes mediante la indicación de tratamientos complementarios en forma precoz.

#### 4.6. ASPECTOS METODOLOGICOS DEL PROYECTO.

##### 4.6.1. Hipótesis.

De acuerdo con los datos disponibles acerca del CA 125 como marcador tumoral sabemos que éste es expresado por más del 80% de los tumores epiteliales no mucinosos del ovario, por algunas enfermedades ginecológicas malignas diferentes como el adenocarcinoma de la trompa de falopio, endocervix y endometrio en estados avanzados y solamente por un 1% de individuos aparentemente sanos (6, 8, 9). Suponemos que los hallazgos en nuestro medio se correlacionan con los enunciados.

##### 4.6.2. TECNICAS DE RECOLECCION Y ORGANIZACION DE LA INFORMACION.

Se revisarán todas las historias clínicas de pacientes de la consulta de ginecología del INC a quienes se les han practicado una o más titulaciones de CA 125 a partir de la fecha en que se empezó a realizar dicha prueba.

*Trabajo Científico y Ético Médico*  
Como se trata de un trabajo de tipo retrospectivo, solicitamos atentamente al Comité **de Investigaciones y Publicaciones** la autorización para hacer uso científico y ético de estos datos, sin contar con la previa y expresa autorización de las pacientes.

##### 4.6.3. FORMAS DE TRATAMIENTO DE LA INFORMACION.

Los datos obtenidos se tabularán para dar respuesta a los objetivos de la siguiente manera :

4.6.3.1. Estableciendo la correlación de los valores del CA 125 previos a un procedimiento quirúrgico, con los hallazgos durante dicho acto : esto es, en lo que se refiere a tipo histológico del tumor y la extensión macroscópica o microscópica del mismo. A partir de estas cifras se calcularán la sensibilidad y especificidad del marcador .

4.6.3.2. Determinando qué otras patologías ginecológicas malignas diferentes al cáncer de ovario causaron elevación de los niveles de CA 125.

- 4.6.3.3. Revisando en las historias clínicas de las pacientes que tengan titulaciones de CA 125, si hay datos de antígeno carcino embrionario y estableciendo la correlación de los dos marcadores entre sí y con el tipo de enfermedad.

## V. ASPECTOS OPERATIVOS DEL PROYECTO

### 5.1 DESCRIPCIÓN DEL PLAN DE ACTIVIDAD Y EL TIEMPO REQUERIDO.

- 5.1.1. Diseño del proyecto y recolección del material bibliográfico (previos)  
Duración : 2 meses.

- 5.1.2. Presentación del proyecto al director del grupo y al *Comité* **Comité de Investigaciones y Publicaciones.**

- 5.1.3. Recolección de la información.  
*de Trabajo Científico y Ética Médica*  
Duración : 1 mes.

- 5.1.4. Tabulación de los datos y análisis de los resultados.  
Duración : 1 mes.

- 5.1.5. Realización del manuscrito.  
Duración : 1 mes.

## MARCO TEORICO

Desde hace mucho tiempo se ha venido trabajando en la identificación de una prueba clínica o para-clínica que permita al médico oncólogo el control de las enfermedades malignas ya sea desde un punto de vista preventivo o de tratamiento. Este hecho ha dado origen al concepto de marcador tumoral. Hasta el momento no existe una prueba cuya sensibilidad la constituya en la ideal, pero se acerca bastante a esa meta la hormona gonadotropina coriónica y específicamente su fracción beta con la cual se identifica la presencia de un tejido específico: el trofoblasto.

Se define marcador tumoral como "cualquier cambio identificable en un componente corporal y que es indicativo de cáncer" (10) y pueden clasificarse de la siguiente manera:

1. Estructurales :
  - a) submacroscópicos (colposcopia)
  - b) microscópicos
  - c) ultramicroscópicos
  
2. Bioquímicos :
  - a) no específicos -tumor : hormonas, proteínas fetales  
prot. placentarias, enzimas  
derivados de Ac.nucleicos  
-huésped : prot. de fase aguda
  
  - b) específicos :  
antígenos, anticuerpos y complejos inmunes, reacciones mediadas por células, factores bloqueadores.

El marcador tumoral ideal es aquel que cumple las siguientes funciones :

1. Screening. Es decir diagnóstico presintomático o identificación de poblaciones de riesgo en una población general.
2. Diagnóstico. La prueba se aplica cuando ya se han presentado los síntomas y se quiere excluir el cáncer como etiología.
3. Tratamiento. La prueba evalúa la radicalidad y eficacia del tratamiento, así como el pronóstico de la enfermedad.
4. Seguimiento. Se trata de identificar la presencia de células tumorales viables en un momento dado posterior al tratamiento, o de excluir su presencia, evitándole al paciente el riesgo de las modalidades terapéuticas disponibles como los agentes quimioterápicos.

## El CA 125 como Marcador Tumoral.

Desde tiempo atrás, pero especialmente en la década de los 70, se realizaron múltiples investigaciones con el fin de encontrar una sustancia que identificara los diferentes tejidos tumorales y fuera un reflejo fiel de la evolución de su tejido originario. Inicialmente se utilizaron para este fin antisueros heterólogos que identificaban comportamientos inmunológicos relacionados con la presencia de un antígeno, pero en forma inespecífica. Más tarde con el descubrimiento de los anticuerpos monoclonales realizado por el Dr. Milstein en 1975 (11) se logró el aislamiento del OC 125 un anticuerpo monoclonal del tipo Ig G1 que reacciona con el determinante antigénico CA 125 (16), de una manera muy selectiva. Inicialmente los estudios se realizaron utilizando tejidos criopreservados y en modelos animales y posteriormente en humanos en el trabajo clínico del Dr. Bast (9).

El CA 125 es un determinante antigénico unido a una glicoproteína de alto peso molecular (más de 500.000 Daltons) asociado con la diferenciación del conducto Mülleriano y una variedad de tejidos y órganos entre los cuales se cuentan las superficies serosas como pleura, peritoneo y pericardio. Los tejidos malignos son los mayores productores del antígeno. Por técnicas de inmunofluorescencia indirecta se ha detectado en el tejido de tumores ováricos serosos desde benignos hasta malignos pasando por los borderline independientemente del grado de diferenciación celular. In vitro los tumores benignos y los de malignidad límite reaccionaron en mayor proporción que los malignos. Le siguen los tumores mixtos con componente seroso y endometroide, los endometrioides, de células claras e indiferenciados. No se observó reacción con los tumores mucinosos, el tumor de Brenner, tumores de los cordones sexuales y los tumores germinales (13). En otras enfermedades malignas no ginecológicas se ha identificado in vivo en pacientes con carcinoma pancreático, carcinoma de pulmón, colon y otros tumores del tracto gastrointestinal (1,4). Otras enfermedades malignas ginecológicas en las que se identificó el CA 125 son el carcinoma de la trompa de falopio, endocervix y endometrio en estados avanzados o en enfermedad persistente. Aunque el número de casos en los estudios realizados a este respecto es pequeño, es clara la sensibilidad del marcador en los casos anotados (8).

Se han detectado niveles altos de CA 125 en el suero de algunas mujeres embarazadas en el primer trimestre (16%) y gracias a la titulación del antígeno en los distintos tejidos in vitro se ha concluido que sus mayores niveles están en la decidua materna sugiriendo que este es su lugar de origen (1,4). Además del CA 125 se han encontrado múltiples determinantes antigénicos entre los cuales se cuentan el OCAA,

NB/70K , OVC1 , OVC2 , entre otros, pero ninguno ha mostrado la sensibilidad y especificidad del CA 125.

El antígeno CA 125 es identificado tal como se mencionó antes con un anticuerpo monoclonal, el OC 125. Los anticuerpos monoclonales fueron descubiertos en forma accidental por el Dr. Milstein en 1975 y el principio de ellos fué definido por su descubridor así: " Las células secretoras de anticuerpos pueden hacerse inmortales fusionándolas con células tumorales y clonando los híbridos resultantes. Cada clon producirá de forma persistente, grandes cantidades de anticuerpo altamente específico ".

En el proceso de síntesis del OC 125 se utiliza una línea celular que se conoce como OVCA 433 obtenida de un cistadenocarcinoma (8). Se inyecta al ratón y posteriormente el anticuerpo murino se somete al proceso de obtención de hibridomas y anticuerpos monoclonales (1,4,11). La evaluación inmunoradiométrica para detectar el CA 125 se practica utilizando 100 uL de suero. El OC 125 purificado se une al CA 125 sobre una fase inmunoabsorbente sólida. Como cada molécula antigénica tiene más de un lugar en su superficie, el total de antígeno unido es detectado por incubación simultánea con OC 125 marcado con I <sup>125</sup>. Luego de veinte horas de incubación, el suero y el exceso de OC 125 marcado con I <sup>125</sup> son lavados del sistema y la actividad de la radiactividad medida en un contador gama indica la cantidad de antígeno. Se considera que niveles por encima de 35 U/ml son anormales (1,6,7). En uno de los trabajos de referencia como es el del Dr. Bast, solamente el 1% de 888 personas aparentemente sanas tuvieron títulos de CA 125 mayores del anotado, así como 6% de 143 personas con enfermedades no malignas y 82% de 101 pacientes con cáncer de ovario (2,9).

#### El CA 125 como Método de Screening.

Teniendo en cuenta los resultados de los estudios practicados con el CA 125 como el ya referido en que solamente un 1% de la población sana tuvo los niveles elevados y tomando en cuenta también la aplicación de la prueba en una población de 988 mujeres no embarazadas con trastornos ginecológicos benignos que obtuvo resultados similares, además de la alta sensibilidad (mayor del 80%) que la prueba tiene para pacientes con cáncer de ovario aún en estados iniciales, se puede pensar que el marcador constituiría un buen método de screening. Aplicado a poblaciones aún más pequeñas y con alto riesgo de sufrir la enfermedad como lo son por ejemplo las mujeres por encima de 40 años y con antecedente familiar de cáncer de ovario mejoraría aún más la sensibilidad. Así lo expresa en un análisis interesante el trabajo de Niloff, Knapp y cols, quienes afirman: "la incidencia de cáncer de ovario en mujeres

por encima de 40 años es aproximadamente de 40 casos por año por 100.000. Si se asume que la prevalencia es el doble de la incidencia ajustada a la edad, ésta será de 80 casos por año por 100.000. Si se analiza una población de alto riesgo como lo es la de mujeres con historia familiar de cáncer de ovario, la prevalencia puede incrementarse 10 veces y sería de aproximadamente de 800 casos por año por 100.000. La probabilidad de que una mujer con un text positivo, actualmente tenga la enfermedad, así como el valor predictivo hipotético puede ser calculado. Si se asume una sensibilidad del 75% y especificidad del 0.99 el valor predictivo hipotético sería del 6% para todas las mujeres por encima de 40 años y 38% para mujeres que además tienen antecedente familiar de cáncer de ovario" (1).

Es importante aclarar que en el estudio referido el valor de referencia fué 65 unidades / ml y no 35 U/ml, pues los autores consideran que con esta cifra mejora la sensibilidad y la especificidad de la prueba.

#### CA 125 en el Diagnóstico del Cáncer de Ovario .

Como antes se mencionó, en este caso la prueba se aplica en un grupo más reducido de pacientes, quienes presentan signos o síntomas de enfermedad como una masa palpable en el caso más simple, o compromiso del estado general, nutricional y/o ascitis en estados más avanzados. El marcador es entonces utilizado para excluir el cáncer como la causa del cuadro clínico y en este sentido la especificidad de órgano o tejido es importante, pero menos esencial que si se utilizara para screening. En el trabajo de Einhorn, Bast, y Cols (6), se propone al CA 125 como una ayuda diagnóstica en las pacientes con masa palpable quienes serán llevadas a laparotomía. Podría pensarse que si la conducta está definida no tendría sentido la práctica del text; sin embargo, en muchos casos una prueba elevada puede estar indicando la inconveniencia de un período de observación previo al procedimiento como sucede en algunos casos y, por otra parte, puede alertar al cirujano para que tome medidas pertinentes en el acto operatorio y por último, como ya se ha mencionado, da un valor basal con el cual se puede comparar la evolución clínica y las posteriores titulaciones. En el estudio mencionado, los niveles de CA 125 estuvieron elevados en el 20% de las pacientes con masa palpable, lo que le dió a la prueba un valor predictivo positivo del 74% para malignidad. El valor predictivo negativo fué del 95%. Estos datos anteriores se obtuvieron utilizando 35 U/ml como valor límite. Si se hubiera utilizado 65 U/ml como referencia, el valor predictivo positivo fué de 93% considerando todo tipo de cáncer; pues en dicho trabajo se incluyeron algunas pacientes con carcinoma endometrial y carcinoma de la trompa de falopio.

## CA 125 como Herramienta Terapéutica Adyuvante.

En el manejo del cáncer de ovario, la evaluación del tratamiento inicial se ha hecho clásicamente por medio de las operaciones de segunda, tercera y subsiguientes miradas según el caso, pero siempre se ha tenido en mente la posibilidad de contar con un marcador tumoral que pueda obviar los riesgos e incomodidades del procedimiento quirúrgico. La segunda mirada se practica luego de un tiempo de observación clínica o posterior a la terminación de un esquema terapéutico, sea quimioterapia o radioterapia en nuestro medio y con el fin de evaluar la efectividad del tratamiento y planear, si es el caso, nuevas modalidades terapéuticas.

El estudio de Bast, Klug y Cols (9) encontró una correlación entre el CA 125 y la evolución de la enfermedad en términos de progresión o regresión del 93%. Niloff y Cols (2) evaluaron los resultados del CA 125 previo a la laparotomía de segunda mirada y los compararon con los hallazgos quirúrgicos, determinando no solamente la presencia o ausencia de tumor, sino el volumen encontrado en cada caso. Berek y Cols (7) realizaron un trabajo similar de tipo prospectivo y confirmaron los hallazgos del primer estudio en el sentido de que existe una buena correlación entre los datos obtenidos del marcador y los hallazgos operatorios así: Se habla en términos de sensibilidad, definida como la proporción de pacientes con tumor intraperitoneal, quienes presentan títulos elevados de CA 125 y especificidad, definida como la proporción de pacientes quienes están libres de tumor y presentan títulos normales de CA 125. El valor predictivo de una prueba positiva es la proporción de pacientes que presentan elevación del nivel del marcador y tienen tumor intraperitoneal o extraperitoneal. Se observó que no hubo falsos negativos en pacientes cuyos volúmenes tumorales eran mayores de 1.9 cm. Se cree que existe una relación directa entre el número de células tumorales y la cantidad de antígeno.

Como se planteó en un comienzo, la función del marcador no se limita a lo expuesto en el párrafo anterior, sino es un importante indicador del pronóstico de la enfermedad y está directamente relacionado con la predicción de la recurrencia. En este sentido vale la pena mencionar el trabajo de Niloff, Knapp y Cols (3) quienes constataron que aquellas pacientes que presentaron títulos altos de CA 125 en la evaluación preoperatoria, estuvieron en mayor riesgo de presentar una recurrencia tumoral dentro de los primeros cuatro meses luego del procedimiento (hacemos referencia a la operación de segunda mirada), en comparación con aquellas que no presentaron elevación del antígeno. Luego de un año, la probabilidad de recurrencia fué igual para los dos grupos. La

sensibilidad y especificidad para predecir recurrencia, fué de 94% y 88% respectivamente. En cuanto a informar sobre la aparición de recurrencia en función del tiempo, se obtuvieron los siguientes datos : el 94% de las pacientes, quienes recayeron, tuvieron alto el marcador entre 6 y 2 meses antes de que ésto fuera evidente clínicamente. Se plantea la posibilidad de que una prueba no invasiva, pueda ser más sensible que la misma cirugía en la evaluación del estado de la enfermedad evitando los riesgos de la técnica invasiva ; además, el hecho de que implicaría una ganancia de tiempo , pues se indicaría una terapia complementaria en forma más precoz (3).

#### Seguimiento de Pacientes con Cáncer de Ovario con CA 125

Se propone actualmente un esquema de seguimiento de pacientes con cáncer de ovario , consistente en la medición del CA 125 previo a la cirugía inicial o de segunda mirada y posteriormente en forma mensual durante el primer año, bimenal el segundo y trimestral a semestral a partir del tercero. Debe tenerse en cuenta que el procedimiento quirúrgico eleva los niveles séricos del antígeno por causas desconocidas y por un período que se estima de uno a uno y medio meses (3,5).

## B I B L I O G R A F I A

1. Niloff J M , Knapp R C , Schaetzel E , Reynolds C , Bast R C Jr :  
CA 125 Antigen levels in Obstetric and Gynecologic Patients.  
Obstet Gynecol 64 : 703 , 1984
2. Niloff J M , Bast R C Jr , Schaetzel E , Knapp R C : Predictive value  
of CA 125 antigen levels in second look procedures for ovarian  
cancer. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 151 : 981-6
3. Niloff J M , Knapp R C , Lavin P T et al : The CA 125 assay  
as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer.  
Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 56-60
4. O'Brien T J , Hardin J W , Bannon G A , Norris J S , Quirk  
J G : CA 125 antigen in amniotic fluid and fetal membranes.  
Am J Obstet Gynecol 1986 ; 155 : 50-5
5. Malkasian G D Jr , Podratz K C , Stanhope R , Roy E Ritts Jr.  
Zurawski V R Jr : CA 125 in gynecologic practice. Am J Obstet  
Gynecol 1986 ; 155 : 515-8
6. Einhorn N , Bast R C , Knapp R C , Tjernberg B , Zurawski V R :  
Preoperative Evaluation of Serum CA 125 Levels in Patients  
With Primary Epithelial Ovarian Cancer. Obstet Gynecol 1986 ;  
67 : 414
7. Berek J S , Knapp R C , Malkasian G , Lavin P T , Whitney C ,  
Niloff J M , Bast R C : CA 125 Serum Levels Correlated With  
Second Look Operations Among Ovarian Cancer Patients. Obstet  
Gynecol 1986 ; 67 : 685
8. Niloff J M , Klug T L , Schaetzel E , et al : Elevation of serum  
CA 125 in carcinomas of the fallopian tube , endometrium and  
endocervix. Am J Obstet Gynecol 1984 ; 148 : 1057
9. Bast R C Jr , Klug T L , St John E et al : A radioimmunoassay  
using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial  
ovarian cancer. N Engl J Med 1983 ; 309 : 883
10. Coppleson M : Tumor marker. Gynecologic Oncology. ed  
Churchill Livingstone 1981

11. Milstein C : Anticuerpos monoclonales. Scientific American , INMUNOLOGIA. ed Labor S. A . Barcelona 1983 : 100
12. Disaia P J , Creasman W T : Clinical Gynecologic Oncology. The C V Mosby company. Second edition 1984
13. Kabawat S E , Bast R C , Welch W R , Knapp R C , Colvin R B : Immunopathologic Characterization of a Monoclonal Antibody that Recognizes Common Surface Antigens of Human Ovarian Tumors of Serous , Endometrioid and Clear Cell Types : Am J Clin Pathol 1983 : 79 : 98-104
14. Bast R C , Freeney M , Lazarus H , Nadler L M , Colvin R B , Knapp R C : Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. J Clin Invest 1981 ; 68 : 1331 - 1337
15. Kawahara M , Terasaki P I , Chia D , Johnson Ch , et al : Use of Four Monoclonal Antibodies to Detect Tumor Markers. Cancer 1986 ; 58 : 2008
16. Bast R C , Freeney M , Lazarus H , Nadler L M : Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. J Clin Invest 1981 ; 68 : 1331

57 186/87

EVALUACION DEL CA 125 COMO  
MARCADOR TUMORAL EN CARCINOMA  
DE OVARIO

SECCION DE BIOLOGIA EXPERIMENTAL - SECCION DE INMUNOLOGIA  
GRUPO DE GINECOLOGIA

TRABAJO PRESENTADO

POR:  
Oscar Orozco,  
Consuelo García  
Gonzalo Perez  
Lucila Gómez

1987

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad de la determinación de los niveles séricos del CA125 como marcador tumoral en pacientes con carcinoma de ovario.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1- Analizar el comportamiento de los niveles séricos del CA125 en:
  - \_ Mujeres colombianas clínicamente sanas.
  - Pacientes con enfermedades ginecológicas benignas.
  - Pacientes con enfermedades ginecológicas malignas no ováricas.
  - Pacientes con enfermedades malignas no ginecológicas.
- 2- Determinar los niveles séricos del CA125 en pacientes con carcinoma de ovario y correlacionarlos con el tipo histológico.
- 3- Con base en los datos anteriores establecer la especificidad y sensibilidad del CA125 en el diagnóstico y seguimiento de neoplasias ováricas.

- 4- Cuantificar el CA125 en el fluido quístico de algunos tumores y relacionarlo con la enfermedad y la titulación sérica en cada caso.
  
- 5- Definir las bandas peptídicas del antígeno CA125 en el líquido quístico de tumores de ovario benignos y malignos por medio de inmunotransferencia con el fin de establecer si existen diferencias en la masa molecular dependientes de la célula que lo está produciendo.

## INTRODUCCION

El cáncer de ovario es una causa importante de mortalidad en el mundo. En los EE.UU es la causa más común de muerte dentro de las enfermedades ginecológicas malignas por la cual mueren cerca de 12.000 mujeres anualmente. En general en los países desarrollados es el sexto cáncer más común en la mujer y en Colombia ocupa también el mismo lugar en frecuencia dentro de las patologías malignas de la mujer (1,2).

La dificultad en el diagnóstico precoz de los tumores ováricos, así como las limitaciones para la detección temprana de metástasis y/o recidivas por carencia de un método lo suficientemente sensible, explica los pobres resultados obtenidos en cuanto a la sobrevivida de los pacientes que sufren la enfermedad. Los métodos diagnósticos disponibles como el examen clínico, rayos X, estudios de medicina nuclear, ultrasonido, tomografía axial computarizada (TAC) etc, no son lo suficientemente sensibles para detectar pequeños volúmenes tumorales y las operaciones de segunda mirada suponen altos costos y morbilidad en estos pacientes. Por esta razón se hace necesario encontrar métodos diagnósticos no invasivos con los que sea posible detectar precozmente la presencia de la enfermedad y controlar su evolución. Es así como se ha llegado al empleo de la medición de sustancias cuyo comportamiento guarda relación con la

evolución de enfermedades malignas. Estas sustancias se denominan marcadores tumorales: pueden ser glicoproteínas, hormonas, enzimas, aminoácidos etc, cuyo comportamiento se correlaciona con la actividad del tumor (3-4).

En este estudio analizaremos el comportamiento del antígeno asociado al cáncer de ovario CA125, descubierto por Bast y cols. (5), cuando en busca de una nueva herramienta en el tratamiento y diagnóstico del carcinoma de ovario, desarrollaron el anticuerpo monoclonal OC125, obtenido mediante hibridización somática de células esplénicas de ratón previamente inmunizado con la línea celular OVCA433 de cistoadenocarcinoma de ovario. El determinante antigénico así definido fué designado CA125 y es expresado por la mayoría de carcinomas no mucinosos de ovario, especialmente los serosos seguidos por los indiferenciados, endometrioides y de células claras (6-7). Este marcador está asociado a una glicoproteína de alto peso molecular y es expresado por el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario (7). Este epitelio participa a su vez en el desarrollo ontogénico de los órganos genitales internos en la mujer.

Posteriormente Bast y cols. (7) desarrollaron una técnica inmunoradiométrica para determinar los niveles séricos del CA125. En este estudio se analizaron los valores del antígeno en un grupo de 888 personas clínicamente sanas en el que sóloamente

el 1% presentaban niveles séricos de CA125 mayores o iguales a 35U/ml, y el 6% de 143 pacientes con enfermedades benignas tenían niveles séricos mayores de 35 U/ml (7). Por el contrario, 83 de 101 pacientes (82%) con carcinoma de ovario demostrado tenían niveles elevados del antígeno.

En estudios realizados recientemente se ha demostrado que en enfermedades ginecológicas benignas y en el embarazo se presentan falsos positivos del marcador, lo que hace suponer que hasta ahora no se ha encontrado un anticuerpo monoclonal lo suficientemente sensible para reconocer un determinante antigénico que solo se encuentre en la molécula que es expresada por las células malignas. Por todas estas causas en este estudio además de hacer una evaluación de la titulación sérica del marcador, se hará a la vez una caracterización de las bandas peptídicas del antígeno por inmunotransferencia, con el fin de investigar si existe un epítipo que caracterice el antígeno producido por las células malignas, ya que hasta ahora no se ha reportado alguna investigación en la cual se plantee si existe o no una diferencia en el antígeno producido por la célula maligna con relación al producido por la célula benigna.

## JUSTIFICACION

El cáncer de ovario tiene muy bajas cifras de supervivencia debido al carácter silencioso de la enfermedad; en la actualidad el porcentaje de tumores que se encuentran limitados al ovario en el momento de su diagnóstico, es muy bajo (1-2).

Hasta el momento la base para el diagnóstico y clasificación de estos pacientes ha sido la laparotomía, con la cual se establece la naturaleza y el grado de extensión del tumor y de acuerdo a esta clasificación se aplica el tratamiento complementario según protocolos establecidos. El procedimiento de la segunda mirada o "second-look" es una parte integral en el control de estos pacientes, siendo obvio que se trata de un método invasivo que conlleva morbilidad.

La determinación de los niveles séricos del CA125 puede utilizarse como ayuda en el seguimiento de este tipo de pacientes y aunque no reemplaza a la laparotomía de segunda mirada hay serios reportes que confirman que cuando sus valores son superiores a 65U/ml, se puede esperar enfermedad activa con un 90% de probabilidades (8).

Actualmente el seguimiento se realiza por medio del examen

clínico y otras ayudas diagnósticas como ecografía, técnica de medicina nuclear, TAC y por supuesto la operación de la segunda mirada con lo que se evalúa la efectividad de los tratamientos y se determina la necesidad de administrar otra terapia complementaria.

El CA125 ha demostrado ser un marcador tumoral útil en el seguimiento de algunos tumores ováricos, según lo confirman múltiples estudios incluyendo uno realizado en el año 1.987 por el grupo de ginecología del INC (9) . Por esta razón consideramos importante evaluar los resultados en diversos grupos con el fin de racionalizar su empleo (5-8).

Teniendo en cuenta que se presentan falsos positivos por patologías y situaciones clínicas diferentes a neoplasias, se tratará de evaluar si existe un epítipo que caracterize al antígeno expresado por la célula tumoral.

## MARCO TEORICO

### VALORACION SERICA DEL CA125 COMO MARCADOR TUMORAL

En 1.956 Witebsky y cols. (10), describieron y caracterizaron antígenos asociados con el cáncer, incluyendo algunos derivados de cáncer de ovario. En 1.978 fue desarrollada una técnica de radioinmunoensayo para detectar el "ovarian cancer antigen" (OCA), el cual presenta baja especificidad (11).

Bast y cols. (5) en 1.981, desarrollaron el primer anticuerpo monoclonal OC125 mediante la hibridización somática de células de bazo de ratón inmunizado con la línea celular (OVCA433) derivada de cistoadenocarcinoma de ovario, el cual es capaz de detectar el antígeno CA125 asociado a una glicoproteína de alto peso molecular (mayor de 200.000 daltons) (5,7).

Usando el anticuerpo OC125 y una técnica de inmunofluorescencia indirecta, el CA125 ha sido demostrado en la mayoría de los carcinomas no mucinosos de ovario (6).

El marcador ha sido detectado en los tejidos y órganos de diferenciación mülleriana, como también en las serosas del adulto y del feto incluyendo pleura, peritoneo y pericardio. En el tejido adulto se ha demostrado que el antígeno es un producto

de secreción normal de las trompas de falopio, endometrio y endocérvix (12-14); también se ha descrito la presencia de altas concentraciones de CA125 en líquido amniótico (15).

Se han encontrado niveles elevados en la sangre de pacientes con adenocarcinoma avanzado de las trompas de falopio, endometrio y endocérvix (16-18), así como en pacientes con carcinoma de páncreas, colon y recto (19).

Ha sido de gran ayuda la determinación de los niveles séricos del CA125 en el seguimiento de los pacientes con carcinomas no mucinosos de ovario, ya que el aumento o disminución del marcador se ha relacionado con la progresión o regresión de la enfermedad en el 93% de los casos (7), aún cuando no se ha demostrado una relación entre los niveles séricos del antígeno y el volumen tumoral (20).

A pesar de que el CA125 es un excelente instrumento en el seguimiento de pacientes con carcinoma no mucinoso de ovario su valor como método de rastreo es baja (21).

La determinación de los niveles séricos del CA125 tiene algunos inconvenientes por presentar falsos positivos en embarazo y en entidades clínicas benignas tales como enfermedad pélvica inflamatoria (22-23) y endometriosis en estados avanzados (III y

IV) (24).

A pesar de que en estudios inmunohistoquímicos se ha demostrado la presencia del CA125 en tumores no mucinosos de ovario tanto malignos como benignos (6), sólo un 16% de estos últimos presentan una ligera elevación sérica del antígeno en contraste con un 96% de los malignos que presentan una marcada elevación. Esto se podría explicar debido a la dificultad que tendría el paso del antígeno a la circulación cuando se encuentra intacta la membrana basal, como ocurre en los tumores benignos. Por el contrario en los tumores malignos existe un daño en la membrana que favorecería el paso del antígeno hacia la circulación general (25).

Una de las mayores utilidades de la determinación de los niveles séricos del CA125, ha sido la relación que existe entre su concentración en sangre y la presencia o ausencia de enfermedad en el momento de la segunda mirada. Se encontró que niveles superiores o iguales a 65U/ml del CA125 se presentaban en el 90% de pacientes que tenían metástasis en el momento de la cirugía. Sin embargo niveles menores de 35U/ml no excluyen la posibilidad de que exista actividad tumoral (8,26-30).

El empleo del CA125 para evaluar la respuesta al tratamiento es de gran ayuda ya que se ha observado una declinación de sus

valores a las 4-6 semanas después de iniciación de la quimioterapia en los pacientes que muestran una respuesta favorable al tratamiento (31-32). En estudios realizados por Niloff y cols. (33) se presentaron niveles elevados del antígeno entre 4-6 meses antes de que se detectara evidencia clínica de recurrencia tumoral en el 94% de 35 casos. Se ha demostrado una clara correlación entre los niveles séricos del marcador y el pronóstico en pacientes con carcinoma de ovario, ya que se ha encontrado que el tiempo de sobrevida es más corto en aquellos que tienen valores superiores a 500U/ml antes de la cirugía inicial (34). Sin embargo es claro que el principal factor pronóstico es el tumor residual luego de la cirugía inicial. Estas investigaciones confirman el hecho de que el CA125 evaluado antes de la cirugía, durante la quimioterapia y después de ella es de gran ayuda para el oncólogo clínico en el manejo de pacientes con carcinoma no mucinoso de ovario (31-35).

#### CARACTERIZACION DE LAS BANDAS PEPTIDICAS DEL CA125

El trabajo incluye la caracterización de las bandas peptídicas del antígeno CA125 en el líquido quístico de tumores de ovario malignos y benignos por medio de inmunotransferencia, de acuerdo al modelo que se desarrolló con el antígeno carcinoembrionario (CEA); en este modelo, el marcador presente en el plasma era

separado por electroforesis en geles de poliacrilamida y transferido posteriormente a la nitrocelulosa, luego era estudiada la afinidad de cinco anticuerpos monoclonales anti CEA con el antígeno proveniente de diferentes tejidos (36).

La técnica de "WESTERN BLOTTING" fué desarrollada por Towbin y cols. (37-39). Este ensayo es rápido y sensible y es utilizado para la detección y caracterización de proteínas; combina la separación electroforética de estas, con la identificación inmunológica. El procedimiento involucra la solubilización y separación electroforética de las macromoléculas en geles de poliacrilamida, seguido por una transferencia irreversible de las proteínas al papel de nitrocelulosa y por último una inmunodetección en la cual se utilizan anticuerpos específicos marcados con peroxidasa. Esta técnica ha sido usada para identificar antígenos específicos que son reconocibles por anticuerpos monoclonales y es capaz de detectar hasta 1 ng de proteínas (37-39).

## MATERIALES Y METODOS

### TITULACION SERICA DEL CA125

Se incluirán en el estudio un grupo de 30 pacientes seleccionados cuidadosamente a quienes se haya dosificado el marcador en forma periódica inclusive antes de haberle iniciado cualquier tratamiento; y otro grupo de pacientes evaluados en forma prospectiva en un período de 6 meses, para lo cual se llenará una hoja de datos individual (véase anexo 1).

Del grupo de pacientes evaluados en forma prospectiva se formarán cinco subgrupos distribuidos así:

- 1- 100 individuos clínicamente sanos cuyos sueros serán obtenidos del banco de sangre del INC.
- 2- 30 pacientes con enfermedades ginecológicas benignas remitidas de la consulta del Hospital materno infantil.
- 3- 30 pacientes con enfermedades ginecológicas malignas no ováricas remitidas de la consulta ginecológica del INC.
- 4- 30 pacientes con enfermedades malignas no ginecológicas en tratamiento en el INC.
- 5- 30 pacientes con carcinoma de ovario diagnosticado histológicamente obtenidos de la consulta ginecológica del INC.

## MUESTRAS:

A cada paciente se tomarán 10cc de sangre por punción venosa. La sangre se recolectará en tubo seco sin anticoagulante; una vez retraído el coágulo se separará el suero en alícuotas de 200ul y se guardará en congelación a una temperatura de -20oC hasta el momento de su procesamiento. El líquido quístico se tomará del tumor por aspiración con jeringa y se conservará de igual manera que el suero; al momento de procesarlo se le harán diluciones con solución salina para evitar los fenómenos de zona.

## METODO

Se utilizará el método de enzimoimmunoanálisis (ELISA) para cuantificar el CA125 en el suero y en el fluido quístico de los tumores malignos.

Este método es un ELISA de fase sólida, basado en el principio del sandwich, en el cual las perlas están recubiertas por anticuerpos monoclonales de ratón anti CA-125; estas partículas se incuban con la muestra a analizar, con estándares y sueros controles en combinación con anti-CA125 marcado con peroxidasa de rábano (HRPO). Durante esta incubación el antígeno presente en el

especimen queda entre la fase sólida y el anticuerpo monoclonal conjugado. Las sustancias no reactantes se eliminan lavando las perlas, las cuales posteriormente son incubadas con el sustrato que es la O-fenilendiamina (OPD) la cual contiene peróxido de hidrógeno. La reacción entre la OPD y HRPO produce una coloración amarillo -naranja. La intensidad del color es proporcional a la concentración del CA125 en la muestra examinada. La reacción enzimática se detiene con la adición de ácido sulfúrico 1N y se lee en el espectrofotómetro a 492nm. La curva standar se obtiene colocando la concentración de los standares contra su respectiva absorbancia y a partir de ésta se calcula la concentración del antígeno en el suero problema y en los sueros controles extrapolando su absorbancia en dicha curva.

#### PROCESAMIENTO DE RESULTADOS.

A cada paciente se le llenará una hoja de datos o ficha clínica, en la cual las variables evaluadas estarán debidamente codificadas; los datos así obtenidos se procesaran estadísticamente de acuerdo a la distribución de la población analizada.

#### CARACTERIZACION DEL ANTIGENO POR INMUNOTRANSFERENCIA

#### MUESTRAS:

Se tomaran 20 muestras de líquido quístico por punción del tumor de ovario, 10 de benignos y 10 de malignos.

#### METODO:

Se utilizará el método de "Western-Blotting". El cual consta de 3 pasos.

1- Electroforesis del líquido quístico en geles de poliacrilamida: Esta prueba requiere un tratamiento previo del complejo mixto de las proteínas en sus polipeptidos individuales utilizando para ello sodio dodecil sulfato y mercaptoetanol.

2- Inmunotransferencia: Luego de corrida la electroforesis se enfrentará el corrido obtenido con el papel de nitrocelulosa durante 3 horas, se debe tener la precaución de que el papel quede mirando hacia el ánodo ya que las proteínas tienen una carga negativa.

3- Inmunodetección: Las bandas peptídicas obtenidas son detectadas usando un anticuerpo monoclonal anti CA125 marcado con peroxidasa y para mejorar la sensibilidad de la prueba se utilizará un anti IgG de ratón unida a peroxidasa; el sustrato de la reacción es el aminoetil-carbazole.

ESTIMATIVO DE COSTOS

	Cantidad	Costo en pesos
Kits de CA125	5 U.	\$ 500.000
Jeringas	30 U.	\$ 12.000
		-----
Presupuesto total		\$ 512.000

Los equipos necesarios para la prueba de Elisa se encuentran en el laboratorio de biología.

Las pruebas de inmunotransferencia se llevaran a cabo en el laboratorio de inmunología.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MES	I	II	III	IV	V	VI
RECOLECCION Y SELECCION DE LA INFORMACION		XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX		
PRESENTACION DEL PROYECTO			XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX				
SELECCION DE PACIENTES Y RECOLECCION DE MUESTRAS			XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	
PROCESAMIENTO DE LAS MUESTRAS					XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	
ANALISIS Y TABULACION DE RESULTADOS						XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX	
PRESENTACION Y CORRECCION DEL TRABAJO FINAL							XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX XXXXXXXXXX

BIBLIOGRAFIA

- 1- PIVER, MS. Ovarian cancer and common epithelial tumors. In: Manual of Gynecologic Oncology and Gynecology. Ed 1. New York : Espiral. 1.989:3-18.
- 2- BALAGUERO, L. LL. Carcinoma de ovario introducción y conceptos generales. En: Oncología Ginecológica:260-313.
- 3- HANSEN ER. 1.988. Serum biochemical markers in monitoring of malignancies. Clin Lab Sci. 1:26-28.
- 4- PAULICK R. et al. 1.985. Clinical significance of different serum tumor markers in gynecologic malignancies. Cancer Detect Prev. 8:115-120.
- 5- BAST RC JR. 1.981. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest. 68:1.331-1.337.
- 6- KABAWAT SE. et al. 1.983. Immunopathologic characterization of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigen of human ovarian tumors serous, endometrioid, and clear cell types. Am J Clin Pathol. 79:98-104.
- 7- BAST RC JR. et al. 1.983. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med. 309: 883-887.
- 8- NILOFF JM et al. 1.985. Predictive value of CA125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol. 151:981-986.
- 9- PEREZ G y cols. Experiencia con el CA125 como marcador tumoral en el INC. XVII Congreso Nal. Ginec. y Obst. Pereira 1.987.
- 10- WITEBSKY E. et al. 1.956. Studies of normal and malignant tissue antigen. Cancer Res. 16:831-836.
- 11- KNAUF S, URBACH G. 1.978 .The development of a double antibody radioimmunoassay for detecting ovarian tumor-associated antigen fraction OVA in plasma. Am J Obstet Gynecol. 131:780-785.
- 12- BRUIJIN H.W.A. et al. 1.988. The biodistribution of CA125 in the female genital tract. New tumour markers and their monoclonal antibodies. Edited by Rainer Klapdor.:334-341.
- 13- BRUIJINH H.W.A et al. 1.986. The tumor marker CA125 is a common constituent of normal cervical mucus. Am J Obstet Gynecol. 154:1.088-1091.

- 14- SHARL A. et al. 1.988. Detection of CA125 in the mucus cytosol and tissue section of endocervix and endometrium. New tumour markers and their monoclonal antibodies. Edited by Rainer Klapdor:334-341.
- 15- O'BRIEN et al. 1.986. CA125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. Am J Obstet Gynecol. 155: 50-55.
- 16- NILOFF JM. et al. 1.984.Elevation of serum CA125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. Am J Obstet Gynecol. 148: 1.057-1.058.
- 17- DUK JM. 1.986. CA125 a useful marker in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 155: 1.097-1102.
- 18- DUK JM. 1.989. Tumor markers CA125, squamous cell carcinoma antigen, and carcinoembryonic antigen in patients with adenocarcinoma of the uterine cervix. Obstet Gynecol. 73: 661-668.
- 19- KLUG T. et al. 1.984. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res. 44:1.084-1.053
- 20- MARKO M. et al. 1.988. The role of cancer antigen 125(CA125) in the management of ovarian epithelial carcinomas. Ginecol Oncology. 60:26-34.
- 21- VASILEV S. et al. 1.988. Serum CA125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. Obstet Gynecol.71:751-756.
- 22- NILOFF JM. et al. 1.984. CA125 antigen levels in obstetric and gynecologic patientes.Obstet Gynecol.64:703-707.
- 23- HALILA H. et al. 1.986. Ovarian cancer antigen CA125 levels in pelvic inflamatory disease and pregnancy. Cancer Res. 57: 1.327-1.329.
- 24- MASAHASHI T. et al. 1.988. Serum CA125 levels in patients with endometriosis change in CA125 during menstruation.Obstet Gynecol.72:328-331.
- 25- FLEUREN GJ. etal.1.987.Explanation of the limited correlation between tumor CA125 content and serum CA125 antigen levels in patientes with ovarian tumors.Cancer.60:2.437-2.442
- 26-BEREK J. 1.986 .CA125 serum levels correlated with second-look

- operations among cancer patients. *Obstet Gynecol.* 67:685-689.
- 27- ATACK DB. et al. 1.986. CA125 surveillance and second-look laparotomy in ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 154:287-289.
- 28- MEIER W. et al. 1.988. CA 125 serum levels and results at second look laparotomy (ovarian cancer). *New tumour markers and their monoclonal antibody.* Edited by Rainer Klapdor. 1.988:128-131.
- 29- JAGER W. et al. 1.988. CA125 serum determinations as guideline for timing of second look operations in ovarian cancer patients. *New tumour markers and their monoclonal antibodies.* Edited by Rainer Klapdor:1336-141.
- 30- SCHMIDT R. et al. 1.988. Ovarian cancer antigen CA125 correlation to second look operation. *New tumour markers and their monoclonal antibodies.* Edited by Rainer Klapdor: 133-134.
- 31- LAVIN PH. et al. 1.987. CA125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol.* 69:223-227.
- 32- SEPPO K. et al. 1.986. Tumor associated antigen CA125 before and during primary therapy. *Obstet Gynecol.* 67:468-472.
- 33- NILOFF JM et al. 1.986. The CA125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet. Gynecol.* 155:56-60.
- 34- EINHORN N et al. 1.986. Preoperative evaluation of serum CA125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 67:414-416.
- 35- HOFFMAN L et al. 1.988. CA125 monitoring in the evaluation of the course and prognosis of metastasizing ovarian carcinoma. *New tumours markers.* Edited by Rainer Klapdor: 143-148.
- 36- NIUMAIER M, FINGER U, WAGNER CH. 1.985. Delineation of four carcinoembryonic antigen (CEA) related antigens in normal plasma by transblot studies using monoclonal anti-CEA antibodies with different epitope specificities. *Mol Immunol.* 22:1.273-1.277.
- 37- TOWBIN H, SHAEHELIN T, GORDON J. 1.979. Electrophoretic transfer of protein from polyacrilamida gels to nitrocelulosa sheet: Procedure and some applications. *Proc Natl Acad Sci.* 76:4.350-4.354.

38-TOWBIN H, GORDON. 1.984.Immunoblotting and Dot Immunobinding  
-Current Status and Outlook. J Immunol Methods. 72:313-340

39- OTTER T, KING S, WITMAN G. 1.987. A two step procedure for  
efficient electrotransfer of both high-molecular weight  
(>400,000) and low molecular weight (>20,000) proteins. Anal  
Biochem. 162:370-377.

ANEXO 1.

Número de Rat: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_

Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

1. Variables Epidemiológicas:

1.1 Edad:

1.2 Sexo:

1 masculino \_\_\_

2 femenino \_\_\_

2. Variables Clínicas:

2.1 Paciente clínicamente sanos

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.2 Enfermedades ginecológicas benignas

2.2.1 Endometriosis

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.2.2 Enfermedad pélvica inflamatoria

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3 Enfermedad maligna no ginecológica

2.3.1 Carcinoma de seno

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.2 Carcinoma gástrico

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.3 Carcinoma hepático

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.4 Carcinoma de colon y recto

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.5 Carcinoma de pulmón

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.6 Linfomas

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.3.7 Leucemias

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.4 Enfermedad ginecológica maligna no ovárica

2.4.1 Carcinoma de endometrio

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.4.2 Carcinoma de endocérvix

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.4.3 Carcinoma de exocérvix

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.4.4 Carcinoma de trompa

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.5 Carcinoma de ovario

2.5.1 Seroso

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.5.2 Endometrioides

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.5.3 Células claras

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.5.4 Mucinoso

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

2.5.5 Otros tipos histológicos

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

3 Variables de Tratamiento

3.1 Cirugía

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

Fecha

Número

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

3.2 Hallazgos quirúrgicos

3.2.1 Tumor residual

Microscópico < 2cm \_\_\_\_\_ > 2cm \_\_\_\_\_

3.2.2 Estadío clínico

I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_ IV \_\_\_\_\_

3.3 Radioterapia

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

3.4 Quimioterapia

1 sí \_\_\_\_\_

2 no \_\_\_\_\_

	FECHA	VALOR CA125
Ciclo I	-----	-----
Ciclo II	-----	-----
Ciclo III	-----	-----
Ciclo IV	-----	-----
Ciclo V	-----	-----
Ciclo VI	-----	-----

#### 4 Variables Paraclínicas

FECHA	CA 125 U/ml	Evolución-Enfermedad	Observaciones

#### 4.1 Niveles de CA125 en el líquido quístico

Valor \_\_\_\_\_

I/186/87

- CARCINOMA
- OVARIO
- ANTICUPO CARCINOEMBRIÓNICO
- NEOPLASMAS OVARÍANOS
- ANTICUERPOS MONOCLONALES
  
- Juan Bizarro
- Consuelo Caceres
- Gonzalo Pérez
- Lucila Gómez.

Instituto Nacional de Cancerología



INC002472