

Valor del CA 125 como predictor de receptividad endometrial

Value of CA125 as predictor of endometrial receptivity

Domínguez Arroyo J.A¹, González Carrera E¹, Llamas Chicote M¹, Torres Caballero C¹,
Lozano Cordero G¹, Miguel Lasobras E.M¹, Medina Asensio R¹, Álvarez-Miguel I.S¹,
Nogales A.G²

¹IERA (Instituto Extremeño de Reproducción Asistida) Badajoz, ²Dpto. de Matemáticas
Área Estadística e Investigación Operativa. Universidad de Extremadura Badajoz.España
Resumen

El objetivo del presente trabajo es valorar si el CA-125 tiene interés pronóstico de cara al embarazo en ciclos de FIV. Para ello se han evaluado 202 pacientes en proceso de hiperestimulación ovárica controlada para fecundación in vitro mediante un protocolo largo de frenación con leuprolide y estimulación con FSH recombinante y se ha hecho una determinación del CA-125 el día de la HCG. Se han dividido en dos grupos, embarazadas y no embarazadas y dentro de las primeras, las que abortaron y las que tuvieron un embarazo normal. Todas las pacientes recibieron un suplemento de progesterona micronizada 600 mg/d durante toda la fase lútea y en las primeras semanas de la gestación. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad, protocolo de estimulación o número de ovocitos recuperados. El test de Kruskal-Wallis no señala diferencias significativas en cuanto a los niveles de CA-125 ($p=0,1213$) entre los grupos "No Embarazo", "Embarazo y No Aborto" y "Aborto". Según nuestros hallazgos llegamos a la conclusión de que la determinación de CA-125 no tiene utilidad para predecir el éxito o no de la fecundación in vitro, y tampoco para sentar el pronóstico del embarazo en caso de que éste se produzca.

Palabras clave: CA-125. FIV. Aborto. Pronóstico.

Abstract

The main aim of this work has been to evaluate the prognostic value in IVF cycles of CA-125. The value of this antigen was measured in two hundred and two patients the day of the HCG administration after a long HOC cycles down regulated with leuprolide and rFSH. The group study was divided in pregnant and non pregnant. The pregnant group was also divided in miscarriage and ongoing pregnancy. All the patients received natural progesterone 600 mg/day during the luteal phase and the first weeks of pregnancy. There are no differences among groups in age, stimulation protocol or the number of oocytes retrieved. Our results show no significant differences with the Kruskal-Walis between

Correspondencia: D. Jose Antonio Domínguez Arroyo
Instituto Extremeño de Reproducción Asistida IERA
C/ Manuel García Matos, 8
06004 Badajoz
clinicagc@bme.es

pregnant and non pregnant woman and neither inside the pregnant group between miscarriage and ongoing pregnant group. We can conclude that the determination of CA-125 value is not useful to predict the success of the IVF treatment and neither the well going of the pregnancy.

Key words: CA-125, IVF. Miscarriage. Prognostic.

INTRODUCCIÓN

Las posibilidades de que un embrión se implante dependen de varios factores, principalmente de la calidad embrionaria y de la receptividad endometrial. Para valorar esta receptividad endometrial se han estudiado diferentes marcadores. Ninguno de ellos hasta el momento ha demostrado gran utilidad. Desde un punto de vista práctico el hallazgo de un marcador predictor del éxito de la implantación supondría un gran avance ya que permitiría aplazar la transferencia en el caso de que el endometrio no fuera adecuado.

El CA-125 es una glicoproteína de elevado peso molecular que fue descubierta hace más de 20 años pero cuya estructura y función no ha sido suficientemente establecida (1). Procede de estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompas de Falopio, endocérnix y fondo de saco vaginal) y mesotelios: pleura, pericardio y peritoneo (2).

El CA-125 ha sido ampliamente utilizado como marcador del cáncer epitelial de ovario (3, 4). Pero su uso se ve limitado porque menos de un 50% de los tumores de ovario expresa tal proteína y por otra parte diversas enfermedades benignas y procesos fisiológicos están asociados con una elevación en suero del CA-125.

Dado que el CA-125 es también producido por el endometrio y la receptividad endometrial juega un importante papel en la implantación, varios autores han estudiado la posibilidad de utilizar esta proteína como marcador de receptividad endometrial en los procesos de FIV, si bien su valor como tal ha sido defendido por unos (5, 6) y cuestionado por otros (7, 8).

Por todas estas razones hemos llevado a cabo un estudio prospectivo que pretende valorar la relación existente entre los valores de CA-125 medidos el día de la administración de la HCG y la implantación embrionaria.

MATERIAL Y MÉTODO

Nuestro material está constituido por 201 pacientes menores de 35 años, (excluidas las pacientes con antecedentes o sospecha actual de endometriosis), que hemos tratado para ciclos de FIV durante el año 2003.

Para la estimulación ovárica utilizamos un proto-

colo largo con frenación desde el día 22 de la fase lútea con 0'5 mg de leuprolide. En la menstruación siguiente se realiza control analítico y ecográfico, y cuando los folículos encontrados en ambos ovarios eran menores de 10 mm y el estradiol menor de 50 pgm/ml, iniciábamos la estimulación ovárica con rFSH para desarrollo folicular múltiple. La dosis habitual de inicio era de 300 mUI y el primer control se realizaba al 5°-6° día. Si el tamaño folicular era de 10-12 mm de media, bajábamos la dosis de rFSH a la mitad, y, si la LH bajo frenación hipofisaria medida el día de comienzo de la estimulación era menos de 1 mUI/ml, añadíamos 75 UI de rLH. Cuando más de 2 folículos alcanzaban el tamaño de 18 mm se administraba 10.000 de HCG, y 36 horas después realizábamos la recuperación ovocitaria.

Para soporte de fase lútea se administraba 600 mg/día de progesterona micronizada comenzando el día después de la punción hasta la aparición de la menstruación, o si había embarazo, durante el primer trimestre de éste.

La extracción para la medición de CA 125 (por inmunofluorescencia) se realizó el día de la administración de la HCG.

El estudio estadístico se realizó con el paquete estadístico STATISTICA (data analysis software system) version 6, StatSoft, Inc. (2003).

RESULTADOS

Las pacientes fueron divididas en 3 grupos:

- NO (no embarazo): 144 pacientes.
- SI (embarazo evolutivo): 54 pacientes
- A (embarazo pero aborto): 13 pacientes

Consideramos embarazo la presencia de feto/s con latido fetal positivo.

No hubo diferencias significativas en los siguientes parámetros: Edad, nº ovocitos recuperados, E2 el día de la HCG, grosor endometrial el día de la transferencia, factor principal de esterilidad, y número de embriones transferidos. (tabla 1).

El test de Kruskal-Wallis (tabla 2) (gráfico 1) no señala diferencias significativas ($p=0,1213$) entre los 3 grupos considerados: "No Embarazo", "Sí embarazo no aborto" y "Aborto" en cuanto a niveles de CA 125.

Tabla 1
Características de la población de estudio

RESULTADO DEL TRATAMIENTO	EMBARAZO (SENA)	NO EMBARAZO (NE)	ABORTO (A)
Edad (años)	35.0	34.8	35.2
Nº ovocitos recuperados	7.3	8.1	7.6
Nº medio embriones transferidos	2.1	2.2	2.3
E2 el día de la HCG (pg/ml)	1343	1205	1402
Grosor endometrial el día de la transferencia (mm)	11.1	10.3	11.2
Factor principal esterilidad			
Masculino	22	50	5
Tubárico	5	12	1
Anovulación	13	30	3
Inexplicado	14	34	4

Tabla 2

Valores del test de Kruskal-Wallis para Ca-125. NE: No embarazo. SENA: Embarazo sin aborto. A: Aborto

GRUPO	n	Sum of Ranks
NE	126	11717.50
SENA	54	5922.00
A	13	1081.50

La tabla 3 muestra los valores medios, el número de datos válidos, la desviación estándar, los valores mínimo y máximo y los percentiles 25, 50 y 75 para la variable CA-125 en el conjunto total de datos y en cada uno de los 3 grupos.

DISCUSIÓN

El lugar donde se produce el CA 125, que provoca variaciones a lo largo del ciclo fisiológico no está suficientemente aclarado, incluso hay quienes no hallan variaciones de CA-125 a lo largo del ciclo, ni estimulado ni natural (13). Algunos autores han postulado que estos cambios podrían ser debidos a la producción endometrial (9, 2), donde esta glicoproteína podría tener una función paracrina y autocrina con una acción especial en la receptividad endometrial, aunque esta función es muy controvertida (10, 11). Para otros, el ovario sería la fuente principal del CA 125 (12). Y por último hay quienes encuentran elevación

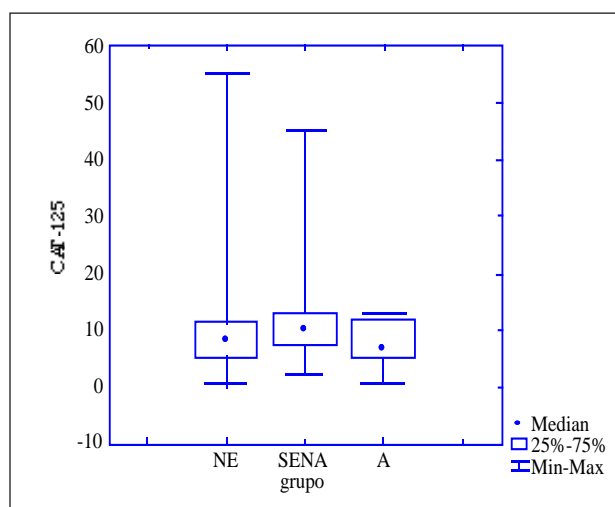


Gráfico 1

Valores de Ca-125 en cada grupo de estudio. Se representan las medias, valores máximos y mínimos y encuadrados los valores que engloban el 25-75% de los datos.

del CA-125 sólo en fase lútea de pacientes estimuladas para FIV (14).

Después de todo lo dicho hasta ahora es muy difícil poder establecer un criterio de seguimiento de la producción de CA-125 a lo largo del ciclo, aunque sí parece que tiene que ver algo con el endometrio y que éste contribuye a su incremento en el suero; sin embargo, para unos, estos incrementos se darían fundamentalmente en situaciones de disrupción endometrial como la menstruación, postparto o abortos (7, 8), y, para otros en situaciones favorables para el embarazo con endometrios compactos e indemnes (5).

El uso, por tanto, de este marcador como predictor de implantación en los ciclos de FIV es muy controvertido. Muller (5), Chryssokopoulos (11) y Tavmergen (6) han medido el incremento del CA-125 en el suero de las pacientes el día de la HCG o de la punción y, para ellos, podría ser de utilidad para predecir la posibilidad de embarazo y, por tanto, si estuviera aumentado estaría indicado hacer la transferencia y, si disminuido, congelar y transferir en otro ciclo. Mientras que para Noci (7), Vujsiks (15) y Jimena (16) no habría ninguna correlación con la posibilidad de gestación e incluso un menor nivel podría estar más relacionado con mayor posibilidad de embarazo.

Estos resultados tan dispares y contrapuestos son difíciles de explicar. Posiblemente influyan en ellos los distintos protocolos de estimulación que pueden repercutir en los niveles de CA-125 y los diversos métodos de cuantificación del CA-125.

Tabla 3

Estadística descriptiva de los datos obtenidos para el CA-215. NE: No embarazo. SENA: Embarazo sin aborto. A: Aborto.

GRUPO	Media	n	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo	Q-25	Mediana	Q-75
NE	9.62461	126	7.742687	0.278808	55.17000	5.190000	8.095000	11.39000
SENA	11.26322	54	7.523195	2.142047	45.29000	7.150000	9.800000	12.57000
A	7.52488	12	3.905806	0.789321	12.28000	5.070000	6.850000	11.79000
Todos los Grupos	9.93409	193	7.519251	0.278808	55.17000	5.420000	8.410000	11.83000

A nuestro entender, los resultados y las conclusiones que se presentan en los distintos trabajos consultados no son comparables por varias razones:

- 1) Los días de la toma de muestra del CA-125 varía de unos estudios a otros.
- 2) Los métodos analíticos de la determinación son también variables, tanto en lo relativo a la determinación del antígeno como al valor estándar de los kits usados.
- 3) Existe un amplio margen de dispersión de los valores normales, con lo que es más difícil establecer niveles de corte predictivos.

CONCLUSIÓN

Nuestros resultados están en consonancia con aquellos que no encuentran relación alguna del CA-125 con una mayor o menor posibilidad de éxito tras FIV. Pensamos que para poder sacar conclusiones válidas respecto de si la determinación del CA-125 puede aportar algo al pronóstico de la transferencia embrionaria, es necesario establecer un protocolo uniforme tanto en lo que respecta a la estimulación como a la toma de muestras, así como a los métodos analíticos, aunque creemos que probablemente no va a tener un valor importante como marcador de posibilidad de gestación en ciclos de FIV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Verheijen R.H. Von Mensdorff-Pouilly S, van Kamp GJ, Kenemans P. Ca 125: fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol* 1999; 9: 117-124.
2. Zeimet, A.G. Offner, F.A., Muller-Holzner, E et al.: Peritoneum and tissues of the female reproductive tract as physiological sources of CA 125. *Tumor Biol* 1998; 19, 275-282
3. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC.: Reactivity of a monoclonal antibody whit human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68. 1331-1337.
4. Christina A. Bandera, Bin Ye and Samuel C. Mok.: New technologies for the identification of markers for early detection of ovarian cancer. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology* 2003; 15:51-55.
5. Miller KA, Deaton JL, Pittaway DE.: Evaluation of serum CA-125 concentration as predictor of pregnancy whit human in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 1996 Jun; 65 (6): 1184-1189.
6. Tauvergen E, Sendag F, Goker EN, Levi R.: Value of serum CA 125 concentrations as predictor of pregnancy in assisted reproduction cycles. *Hum Reprod*. 2001 Jun; 16 (6): 1129-1134.
7. Noci I, Maggi M, Biagiotti R, D'Agata A, Criscuoli L, Marchionni M.: Serum CA 125 values on the day of oocyte retrieval are not predictive of subsequent pregnancy with in vitro fertilization. *Hum Reprod*. 1999 Jul; 14 (7): 1773-1776.
8. Brandenberger A W, Bersinger NA, Huber PR, Berger E, Glanzmann P and Birkhaeuser Ma.: 125 concentrations in the serum and pregnancy outcome in IVF cycles.
9. Weintraub J, Bischof, P, Tseng L. Et al.: CA 125 is an excretory product of human endometrials glands. *Biol Reprod* 1990; 42, 721-726.
10. Phocas I, Sarandakou A, Rizos D, Dimitriadou F, Mantzavinos T, Zourlas PA.: Tumour associated antigens, CEA, CA 125 and SCC in serun and follicular fluid of stimulated and unstimulated cycles. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 54: 131-136.
11. Chryssikopoulos A, Mantzavinos T, Kanakas N, Karagouni E, Dotsika E, Zourlas PA.: Correlation of serum and follicular fluid concentration of placental protein 14 and CA-125 in in vitro fertilization-embryo transfer patients. *Fertil Steril* 1996; 66: 559-603.
12. Gurgan T, Urman B, Kisinis HA.: Circulating CA-125 levels in superovulated women are mainly derived from the ovaries. *Fertil Steril* 1993; 59: 928-930.
13. Lanzone A, Fulghesu A.M, Guida C et al.: Serun CA-125 levels do not depend on ovarian steroidogenesis. *Fertil Steril* 1990; 54 415-418.

14. **Zwers A, Muller-Holner E, Martch C, Dasenbichler G, Dapunt O.:** Tumor marker CA-125 in tissues of the female reproductive tract and in serun during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 1993; 59: 1028-1035.
15. **Vujisick S, Kupesic S, Mihaljevic D, Aksamija A, Kurjak A.:** Evaluation of serum CA-125 concentration before and during hormonal induced cycles as predictor of IVF/ET outcome. *Am J Reprod Immunol* 2002 Dec; 48 (6): 355-360.
16. **Jimena P, Castilla JA, Ramirez JP, Gil T, Acebal M, Molina R, Herruzo AJ.:** Follicular fluid alpha-feto-protein, carcinoembryonic antigen and CA-125 levels in relation to in vitro fertilization and gonadotropin and steroid hormone concentrations. *Fertil Steril* 1993; 59: 1257-1260