



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE CA125, HE4 E ÍNDICE ROMA, EN EL  
DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO, EN  
PACIENTES DEL INCAN**

**T E S I N A**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN BIOQUÍMICA CLÍNICA**  
PRESENTA:

**BIÓL. KARINA DÍAZ DONATO**

DIRECTORA DE TESINA:  
BIÓL. BLANCA E. SANTINELLI NÚÑEZ

CUIDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2019.





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **JURADO ASIGNADO**

Presidente: Dr. José Pedraza Chaverri.

Vocal: Dra. María de los Ángeles Granados Silvestre.

Secretario: Dr. Julio Granados Arriola.

Vocal: M. en C. Julio César Martínez Álvarez.

Vocal: MAOS. Claudia Tavera Alonso.

## **SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:**

Laboratorio de Marcadores Tumoraes del departamento de Laboratorio Clínico del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

## **ASESOR DEL TEMA:**

Biol. Blanca E. Santinelli Núñez.

## **SUSTENTANTE:**

Biól. Karina Díaz Donato.

## Agradecimientos

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, mi alma mater, y a la Facultad de Química por brindarme la oportunidad de seguir formándome como profesionalista.

Al Instituto Nacional de Cancerología y al Laboratorio de Marcadores Tumorales por la disposición y las facilidades para la realización del trabajo.

A mi asesora la Biol. Blanca E. Santinelli Núñez, por todo su apoyo, enseñanzas, paciencia y confianza.

A los integrantes del jurado: Dr. José Pedraza, Dra. Ángeles Granados, Dr. Julio Granados, M. en C. Julio Martínez y MAOS Claudia Tavera, por sus valiosas aportaciones y acertadas observaciones en la revisión del presente trabajo.

A todo el equipo del Laboratorio de Marcadores Tumorales (INCan); T.L.C. Franco de La Calleja; por todo lo aprendido y por tu gran apoyo a lo largo del trabajo. Q.F.B. Teresa Romero, T.L.C. Escandinavia Toro del Valle y T.L.C. Claudia Islas; por cada una de sus colaboraciones.

**¡MUCHAS GRACIAS!**

# Índice

Página

## Resumen

1. Introducción.....	1
1.1 Cáncer epitelial de ovario.....	1
1.2 Patogénesis.....	1
1.3 Epidemiología.....	3
1.4 Tumores malignos de ovario.....	5
1.5 Marcadores Tumorales.....	8
1.6 Antecedentes.....	10
2. Objetivos.....	12
3. Justificación.....	13
4. Hipótesis.....	13
5. Material y Método.....	14
5.1 Criterios de Inclusión.....	14
5.2 Criterios de exclusión .....	14
5.3 Recolección de datos.....	15
5.4 Obtención y tratamiento de muestras.....	15
5.5 Determinación de marcadores tumorales CA125 y HE4.....	15
6. Resultados.....	16
7. Discusión.....	34
8. Conclusiones.....	38
9. Referencias Bibliográficas.....	39
10. Anexos.....	42

# Índice de Tablas

Página

- Tabla 1. Factores implicados en la aparición del Cáncer de Ovario.....3
- Tabla 2. Tipos histológicos del CEO.....7
- Tabla 3. Valores de CA125 para pacientes del INCan diagnosticadas con CEO.....16
- Tabla 4. Valores de CA125 para pacientes pre-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....17
- Tabla 5. Valores de CA125 para pacientes pos-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....17
- Tabla 6. Valores de HE4 para pacientes del INCan diagnosticadas con CEO.....18
- Tabla 7. Valores de HE4 para pacientes pre- menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....19

- Tabla 8. Valores de HE4 para pacientes pos-menopausicas del INCan diagnosticadas con CEO.....19
  
- Tabla 9. Valores de CA125+HE4, CA125 Y HE4 elevados para pacientes pre y pos-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....20
  
- Tabla 10. Valores Índice ROMA pacientes pre-menopausicas del INCan diagnosticadas con CEO.....21
  
- Tabla 11. Valores Índice ROMA pacientes pos-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....21
  
- Tabla 12. Porcentaje de pacientes diagnosticadas con CEO mediante los Marcadores Tumorales CA125, HE4, CA125+HE4 é Índice ROMA.....22
  
- Tabla 13. Porcentajes de Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN para los Marcadores Tumorales CA125 y HE4 así como para el índice ROMA obtenidos de las pacientes pre y pos-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.....23

## Índice de Figuras

	Página
• Figura 1. Porcentajes de Sensibilidad de los Marcadores Tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.....	24
• Figura 2. Porcentajes de Especificidad de los Marcadores Tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.....	24
• Figura 3. Porcentajes del Valor Predictivo Positivo de los Marcadores Tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.....	25
• Figura 4. Porcentajes del Valor Predictivo Negativo de los Marcadores Tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.....	25
• Figura 5. Valores de edad de las 100 pacientes del INCan pertenecientes al estudio, diagnosticadas con CEO.....	26
• Figura 6. Porcentaje de pacientes pre y pos menopáusicas diagnosticadas con CEO .....	27
• Figura 7. Porcentaje de las patologías presentes en las pacientes estudiadas, diagnosticadas con CEO.....	28
• Figura 8. Porcentaje de edades para la menarquia, de las pacientes estudiadas en el INCan.....	29
• Figura 9. Porcentaje del número de gestas de las pacientes estudiadas.....	30
• Figura 10. Clasificación histológica del CEO en las pacientes del INCan evaluadas.....	31
• Figura 11. Etapas Tumorales presentes en las pacientes del INCan evaluadas.....	32



## Índice de **A**breviaturas

- BRCA 1 Y 2: “Breast Cancer 1 Y 2” (Cáncer de mama 1 y 2).
- CA125: antígeno cancerígeno 125.
- CEO: cáncer epitelial de ovario.
- FDA: Food and drug administration: Administración de medicamentos y alimentos.
- FSH: hormona foliculoestimulante.
- HE4: proteína epididimal humana 4.
- INCan: Instituto Nacional de Cancerología.
- kDa: kilodaltones.
- LH: hormona luteinizante.
- VPN: valor predictivo negativo.
- VPP: valor predictivo positivo.

## RESUMEN

El cáncer epitelial de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal y una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres. Se presenta con síntomas imprecisos, como dolor abdominal, hinchazón e indigestión, y carece de técnicas de detección eficaces. Esta falta de sintomatología específica típicamente da como resultado el diagnóstico en etapas tardías. Considerando la problemática de salud pública que representa el Cáncer Epitelial de Ovario (CEO) a nivel mundial, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias para su control, a través de pruebas que nos permitan establecer el pronóstico, fijar el tipo de terapia adecuada, controlar la evolución clínica y la eficacia del tratamiento. Los marcadores tumorales en niveles elevados son un principal indicador de un proceso neoplásico, sin embargo es necesaria su evaluación mediante distintas técnicas diagnósticas. La evaluación del papel que representan los principales marcadores tumorales en el CEO, tal como el CA125 y el HE4, es una gran fuente de apoyo para un diagnóstico preciso y oportuno de esta enfermedad.

En el presente estudio, los resultados nos indican, que la evaluación del uso combinado de los marcadores CA125 y HE4, así como el índice ROMA permitirá a los médicos especialistas, contar con herramientas adecuadas de apoyo diagnóstico, aportadas por el laboratorio clínico, para el diagnóstico del CEO en pacientes del INCan.

Palabras Clave: *Cáncer Epitelial, Neoplasia, Ovario, CA125, HE4, Índice ROMA, INCan.*

# **1. INTRODUCCION**

## **1.1 Cáncer epitelial de ovario (CEO).**

El ovario humano tiene la capacidad de desarrollar gran cantidad de tumores, la mayoría de ellos benignos, pero con una tasa de malignidad más alta que los tumores de otros órganos pélvicos.

El cáncer de ovario es la neoplasia maligna ginecológica más letal y una de las principales causas de muerte por cáncer en las mujeres. Se presenta con síntomas imprecisos, como dolor abdominal, hinchazón e indigestión, y carece de técnicas de detección eficaces. Esta falta de sintomatología específica típicamente da como resultado el diagnóstico en etapas tardías, cuando la tasa de supervivencia a 5 años es tan baja como 26% y las estrategias de tratamiento clínico tienen una eficacia reducida (Matuszewska et al., 2018).

Las mujeres suelen ser diagnosticadas cuando el cáncer se ha diseminado a la cavidad peritoneal y la extirpación quirúrgica completa es difícil (Xi, et al., 2017).

## **1.2 Patogénesis**

La patogénesis del cáncer de ovario es multifactorial. Se han postulado varias hipótesis para explicarla y entre ellas, las más propugnadas son las siguientes:

### **a) TEORÍA DE LA OVULACIÓN INCESANTE**

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas, expuso las bases para postular la hipótesis de que la “ovulación incesante” es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. En dicha teoría, descrita por Fatallah en 1971, se defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos con cada ovulación y el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia (Risch et al, 2012).

La edad de la ovulación y el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida son un índice de riesgo individualizado de cada mujer para cáncer de ovario. Un incremento de un año de ovulación se asocia a un incremento de un 6% en el riesgo de cáncer ovárico (Purdie et al, 2014).

#### b) TEORÍA DEL "EXCESO DE GONADOTROPINA"

La incidencia del cáncer de ovario, aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (FSH, LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de ovario.

La incidencia del riesgo de cáncer de ovario aumenta sobre todo a partir de los 10-20 años después de iniciada la menopausia, cuando la ovulación ha cesado pero persisten niveles séricos elevados de gonadotropinas (Smith et al., 2004).

#### c) TEORÍA DE LA "MIGRACIÓN DE CARCINÓGENOS EXÓGENOS"

La teoría de la "migración de carcinógenos exógenos" postula que la exposición a contaminantes y carcinógenos en el área genital y perineal podrían jugar un papel en la patogénesis del cáncer de ovario, a través de la migración de dichas sustancias desde el periné hacia la vagina, y desde aquí a la cavidad abdominal y ovarios.

Se ha sugerido una asociación entre la exposición a talcos y asbestos en el área genital con la neoplasia ovárica aunque no se ha conseguido demostrar dicha relación (Mills et al., 2014).

### 1.3 Epidemiología

El 90% de los cánceres de ovario son de origen epitelial. Existen diferentes factores implicados en la aparición de un cáncer de ovario, como se presenta en la siguiente tabla (Tabla 1).

Tabla 1. Factores implicados en la aparición del cáncer de ovario.

Factores protectores	Factores de Riesgo	Factores dudosos
Multiparidad	Incremento de la edad	Edad de Menarca y Menopausia
Contraceptivos orales	Historia familiar	Infertilidad
Esterilización	Mutación BRCA 1 y BRCA 2	Estimulantes de la ovulación
Ooforectomía		Dieta
		Terapia hormonal
		Estado socioeconómico
		Radiaciones Ionizantes
		Tabaco

a) Factores socioculturales.

**Factores geográficos.** El cáncer de ovario es más frecuente en los países desarrollados, en zonas urbanas y en la raza blanca.

b) Factores ginecológicos y obstétricos

**Edad de la menarquia.** En los países desarrollados se establece un escaso papel de dicho factor en el riesgo de cáncer de ovario.

**Edad de la menopausia.** Existe una relación moderada con respecto a la edad de la menopausia tardía e incremento de cáncer de ovario en los estudios realizados.

**Número de embarazos.** La nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer

**Uso de anticonceptivo.** Se considera una estrategia de prevención del cáncer de ovario el uso de los anticonceptivos orales, al igual que enfatiza la importancia de las trompas de Falopio como fuente potencial del carcinoma seroso de alto grado tanto en mujeres con o sin factores de riesgo genéticos conocidos (Walker, 2015)

#### c) Factores Genéticos

**Gen BRCA 1 y BRCA 2.** El 90% de los cánceres de ovario hereditarios lo conforma el síndrome de cáncer de mama-ovario hereditario, asociado fundamentalmente a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2, mutaciones localizadas en el cromosoma 17, locus 17q12-21 y el cromosoma 13, locus 13q12-13, respectivamente (Boyd & Rubin,1997). El riesgo de cáncer de ovario en mujeres con mutaciones en el BRCA1 es de un 20-60% mientras que en el caso del BRCA2 el riesgo es de un 10-35%.

Existen diferencias tanto en la clínica como en la anatomía patológica de los cánceres de ovario hereditarios asociados a mutaciones en el BCRA1 y/o BRCA2. De hecho, la mayoría de los asociados a BRCA1 son carcinomas serosos, con una media de edad al diagnóstico más joven, de 48 años, mientras que los asociados al BRCA2 tienen una edad media al diagnóstico de 61 años.

La incidencia de la enfermedad se ha estimado en 9.4 por 100,000 en los países desarrollados. En Estados Unidos, el cáncer epitelial de ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la quinta causa de mortalidad por cáncer en mujeres (Siegel, et al., 2015).

En México su prevalencia es de 5.5 por cada 100 mil mujeres, en la 29° reunión anual del INCan (2013) se habló que se presentan 2000 casos anuales.

#### **1.4 Tumores malignos de ovario**

El cáncer de ovario no es una única enfermedad, diferentes tumores con una clínica común pueden hacer su aparición en el ovario.

Los carcinomas epiteliales malignos, (que corresponden al 98% de los carcinomas) son esencialmente diferentes patologías, como se deduce de sus factores de riesgo genéticos y epidemiológicos; lesiones precursoras; formas de diseminación; cambios moleculares durante la oncogénesis, respuesta a la quimioterapia y supervivencia (Prat, 2012).

Se distinguen al menos 5 tipos diferentes (Lee et al., 2013):

1. Carcinomas serosos de alto grado (HGSC): Comprenden el 70% de los carcinomas. El carcinoma de células transicionales se interpreta como una variante de estos, suponen del 60-80% de los tumores malignos del ovario. Macroscópicamente son tumoraciones sólido-quísticas, multiloculares, que presentan una superficie interna con papilas. Con frecuencia estos tumores ocasionan afectación de los espacios linfáticos, pudiendo dar metástasis en etapas tempranas de la enfermedad. Un elemento típico de los carcinomas serosos son unas calcificaciones intratumorales denominadas cuerpos de "Psammoma", que se visualizan hasta en un 60% en las formas tumorales bien diferenciadas o de grado 1 y en un 10% de los de grado 2-3, asociándose por tanto su presencia, a un mejor pronóstico.

2. Carcinomas endometrioides (EC): Entre un 15-20% de los casos son bilaterales. Hasta el 30% se asocia a adenocarcinoma primitivo de endometrio y en muchas ocasiones como lesiones sincrónicas independientes. Presentan las características anatomopatológicas microscópicas de los tumores de endometrio, con células de núcleos anaplásicos y figuras de mitosis, estroma escaso e intensa proliferación glandular, formando masas sólidas y formaciones papilares gruesas. Se asocia a endometriosis en el 10% de los casos.

3. Carcinomas de células claras (CCC): representan el 10% de los casos. Actualmente se acepta que tienen una naturaleza mulleriana, asociándose con quistes endometriósicos hasta en un 24%, estableciéndose una relación entre endometriosis y el carcinoma de células claras 6 veces mayor que la encontrada entre endometriosis y otros carcinomas de ovario. Presentan un curso clínico y un comportamiento biológico más agresivo que el resto de los subtipos histológicos, independientemente de su grado de diferenciación.

Microscópicamente se organizan en áreas papilares o sólidas. Las células son claras, con abundante citoplasma cargado de glucógeno y células en clavo de herradura, con escaso citoplasma y núcleos prominentes.

4. Carcinomas mucinosos (MC): 3%. En estos casos la afectación bilateral es rara. Macroscópicamente no se diferencian de los benignos, siendo el contenido quístico acuoso, gelatinoso o hemorrágico. Su epitelio es similar tanto en las formas benignas como las malignas, pero en las malignas se aprecia invasión del estroma. Puede asemejarse al epitelio endocervical o intestinal pero presentan un alto componente en mucina. Presenta células estratificadas, anaplásicas, con secreción de mucina en su interior y núcleos con abundantes mitosis. También pueden asociar áreas sólidas con focos necróticos o hemorrágicos en su interior (Scully et al., 2006).



5. Carcinomas serosos de bajo grado (LGSC): Menos de un 5%. Se incluye entre ellos el Tumor de Brenner, el cual es extremadamente raro (Mutch & Prat, 2014).

Tabla 2. Tipos histológicos del CEO.

Tipo histológico	% de prevalencia
<b>Seroso</b>	80-85%
<b>Mucinoso</b>	15-20%
<b>Endometroide</b>	10%
<b>Células claras</b>	5%
<b>Mixto</b>	<5%

El CEO puede presentar o no sintomatología en algunas etapas, suele haber síntomas inespecíficos o asintomáticos. Algunos signos se deben a presencia de tumoración anexial. En etapas avanzadas hay malestar y distensión abdominal así como síntomas gastrointestinales y urinarios.

La continua búsqueda de una estrategia que permita identificar pacientes con patología maligna, incluso mujeres asintomáticas en la población general subsidiarias de padecer un cáncer de ovario, puede depender de la habilidad de analizar los orígenes del mismo. En la actualidad los tumores de ovario se empiezan a diferenciar en función de características anatómo-patológicas y genético-moleculares.

Por lo tanto el hallazgo de marcadores que permitan un diagnóstico precoz, incluso relacionen características genéticas-moleculares del tumor con el tratamiento, y la respuesta al mismo es una interesante y necesaria línea de investigación.

## 1.5 Marcadores tumorales

### CA-125

El marcador bioquímico más estudiado y utilizado desde hace mucho tiempo de CEO es CA-125, una glucoproteína de alto peso molecular, entre 200 a 2000 kDa. Está sobre expresada por células cancerosas del ovario y secretada en el torrente sanguíneo de las pacientes.

Los niveles de CA-125 se correlacionan bien con el curso de la enfermedad durante la quimioterapia y puede predecir la recurrencia clínica por hasta a 6 meses, por lo que es adecuado como marcador de recurrencia tumoral.

En la actualidad, el CA125 es el marcador tumoral recomendado en la Oncoguía SEGO del Cáncer Epitelial de Ovario 2014, para establecer un diagnóstico frente a una masa anexial sospechosa, así como ayuda en la detección de carcinoma ovárico residual, en pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea.

### HE4

La *Human Epididymis Protein 4* (HE4), de 25 kDa, pertenece a la familia de proteínas con un core 4-disulfuro, las cuales funcionan como inhibidores de proteasas.

Su papel como un biomarcador potencial para el cáncer de ovario surgió después de que en experimentos de hibridación comparativa de DNA se encontraran incrementos de la expresión de HE4 en algunos cánceres de ovario, en comparación con tejidos normales. Estudios posteriores usando un análisis seriado de expresión de genes (SAGE), para analizar las líneas celulares ováricas, tejidos y cánceres primarios corroboraron que el HE4 podría ser un potencial marcador sobre expresado en los cánceres de ovario.

Dado que su peso molecular está por debajo del nivel de filtración glomerular, los niveles de HE4 se pueden encontrar elevados tanto en pacientes con cáncer de ovario, como en individuos sanos o con patología benigna (Hellstrom, 2010).

En el 2008, la FDA aprobó el uso de la Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) como marcador para medir la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario. La Oncoguía SEGO de Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (Oncoguía SEGO, 2014) la incluye como marcador en el diagnóstico de dicha patología, sobre todo remarcando su utilidad en el diagnóstico diferencial con tumores ováricos benignos.

## 1.6 ANTECEDENTES

- Se realizó un estudio para evaluar la efectividad del HE4 como agente biomarcador en pacientes con impresión diagnóstica de cáncer de ovario, se llevaron a cabo estudios de imágenes y de laboratorio (CA 125 y HE4). En los resultados se observó que las concentraciones de HE4 y CA 125 fueron significativamente mayores en las pacientes con cáncer de ovario. En cáncer epitelial de ovario, en los resultados del trabajo, se ha confirmado la alta sensibilidad y especificidad de HE4 sobre CA125 (Cabrera & Hurt, 2015).
- Se evaluó un algoritmo simple de CA125, HE4 y el índice de síntomas para predecir el cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica. Tanto CA125 como HE4 fueron positivos en 74.2% y 60.6% de los pacientes con cáncer de ovario, respectivamente. En este estudio se destacó y se concluyó que CA125 y HE4 tiene buenas estadísticas de rendimiento para predecir cáncer en mujeres con masas pélvicas. El uso combinado tiene mayor especificidad y VPP que CA125 solo, pero una sensibilidad y VPN similares para predecir el cáncer de ovario (Goff, 2017).
- Se utilizó un diseño de estudio de casos y controles que incluía 74 mujeres con cáncer de ovario y 137 mujeres sanas con análisis de regresión logística para evaluar las contribuciones independientes de HE4, CA125 y el Índice de Síntomas con el fin de predecir el estado del cáncer de ovario. Se concluyó que 2-de-3-positivos produce una especificidad aceptable, y una sensibilidad más alta cuando se realizan las 3 pruebas que cuando se usa sólo el Índice de Síntomas. El VPP es de alta prioridad, el uso de las pruebas de CA125 y HE4, antes de llevar a cabo otros estudios, puede estar justificada en las mujeres con síntomas de cáncer de ovario (Andersen, et al., 2010 (1)).

- En un ensayo clínico multicéntrico, se validó el rendimiento de biomarcadores y algoritmos para el diagnóstico diferencial en una población de mujeres diagnosticadas con un quiste ovárico desconocido o un tumor pélvico. Los resultados sugirieron que CA125 es superior a HE4 como biomarcador para identificar a las mujeres con cáncer de ovario. El HE4 identifica correctamente las lesiones benignas, lo que puede ayudar en los diagnósticos diferenciales para guiar el nivel de atención y disminuir el sobretratamiento de la paciente (Lycke, et al., 2018).
  
- Se realizó un estudio para intentar determinar la eficacia de los marcadores tumorales CA-125 y HE4 así como diferenciar los casos malignos de las masas anexiales benignas, en los resultados se pudo resaltar que en la diferenciación de grupos benignos y malignos, la sensibilidad se encontró en 59.09%, la especificidad en 91.3%, VPP 86.67% y VPN 70%. Esta combinación da un resultado falso positivo a cada cinco casos positivos que se detectaron como altos. Con la combinación de CA 125 y HE4, el valor de la sensibilidad se encontró disminuido como se esperaba, aunque el valor de la especificidad aumentó (Yucel,et al., 2017).
  
- Se investigaron los niveles plasmáticos de M-CSF y de los marcadores tumorales convencionales (HE4 y CA 125) en pacientes con cáncer epitelial de ovario en comparación con los grupos control: pacientes con tumor benigno de ovario (quistes) y sujetos sanos, entre los resultados se destacó que CA 125 presentó mejores resultados en los criterios diagnósticos que HE4. Sin embargo el uso combinado de los parámetros estudiados dio como resultado un aumento adicional significativo en el valor de los indicadores de diagnóstico (Bedkowska,et al., 2015).

## **2. OBJETIVOS**

### **GENERAL**

- Evaluar en pacientes del INCan el papel de CA125, HE4 e índice ROMA en el diagnóstico del Cáncer Epitelial de Ovario.

### **PARTICULARES**

En el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario de pacientes del INCan:

- Determinar la sensibilidad de CA125, HE4 e índice ROMA.
- Determinar la especificidad de CA125, HE4 e índice ROMA.
- Determinar el valor predictivo positivo de CA125, HE4 e índice ROMA.
- Determinar el valor predictivo negativo de CA125, HE4 e índice ROMA.

### **3. JUSTIFICACIÓN**

Considerando la problemática de salud pública que representa el Cáncer Epitelial de Ovario a nivel mundial, es necesario el desarrollo de nuevas estrategias para su control, a través de pruebas que nos permitan establecer el pronóstico, fijar el tipo de terapia adecuada, controlar la evolución clínica y la eficacia del tratamiento.

Los marcadores tumorales en niveles elevados son uno de los principales indicadores de un proceso neoplásico, sin embargo, es necesaria su confirmación mediante distintas técnicas diagnósticas. La evaluación del papel que representan los principales marcadores tumorales en el CEO es una gran fuente de apoyo para un diagnóstico preciso y oportuno de esta enfermedad.

### **4. HIPOTESIS**

- El uso combinado de los marcadores CA125 y HE4, así como el índice ROMA, hacen un diagnóstico más eficiente de esta patología en pacientes del INCan.

## 5. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio ambispectivo, en el cual se analizaron los datos de 100 pacientes del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), diagnosticadas con Cáncer Epitelial de Ovario durante el periodo comprendido de Abril de 2018 a Septiembre de 2018. La selección de las pacientes se realizó a partir de una muestra probabilística (n=100), mediante un muestreo aleatorio estratificado (Anexo 1), seleccionando a las pacientes que cumplieran los criterios de exclusión e inclusión mencionados a continuación.

### 5.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con masas ováricas sospechosas.
- Pacientes con marcadores tumorales CA125, HE4 y el índice ROMA elevados según los límites de referencia establecidos:  
**CA125** < 35 U/ mL.  
**HE4** PRE 0-70 pmol/L POS 0-140 pmol/L.  
**ROMA** PRE: RIESGO ELEVADO  $\geq 7.4\%$ ; RIESGO BAJO <7.4%.  
**POST**: RIESGO ELEVADO  $\geq 25.3\%$ ; RIESGO BAJO < 25.3%.

### 5.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con insuficiencia renal crónica o niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dl.
- Pacientes ya diagnosticadas con cáncer epitelial de ovario, que hayan recibido quimioterapia.
- Pacientes con antecedentes de neoplasias epiteliales previas y masas abdominales previas, que hayan recibido tratamiento por ello.



- Pacientes que no cuenten con número de expediente en el INCan.

### **5.3 Recolección de datos**

Se realizó para cada una de las pacientes. Los datos como edad de menarquia, etapa menopáusica y número de gestas se obtuvieron a través del programa de información hospitalaria conocido como INCAnet, que integra el expediente clínico electrónico con la información de salud de cada usuario del Instituto Nacional de Cancerología (INCan).

### **5.4 Obtención y tratamiento de las muestras**

Las muestras sanguíneas se obtuvieron en el área de Flebotomía del Laboratorio Clínico del INCan. Se extrajo sangre venosa en ayuno (3ml) de cada paciente, posteriormente en el área de recepción de muestras se centrifugaron a 3500 rpm (rotor TX-150/144 mm) durante 5 minutos para separar el suero del paquete globular. Las muestras séricas se trasladaron al área de Marcadores Tumorales, del Laboratorio Clínico (INCan).

### **5.5 Determinación de marcadores tumorales CA125 y HE4**

La determinación de CA125 y HE4 se realizó mediante el método de quimioluminiscencia con el analizador de inmunoensayos ARCHITECT i2000SR, utilizando reactivos específicos para cada marcador del Laboratorio Abbott (Anexo 2).

Los resultados de los marcadores CA 125, HE4 y el índice ROMA (calculado mediante el software Labcore con el que cuenta el laboratorio clínico), se emplearon para la determinación de la sensibilidad, especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) con sus respectivas fórmulas (Anexo 3).

## 6. RESULTADOS

En la Tabla 3 podemos observar los resultados para el marcador tumoral CA125. Se encontró elevado en 70 pacientes y normal en 26 pacientes diagnosticadas con Cáncer Epitelial de ovario. Mientras que 4 pacientes aún con diagnóstico de CEO presentan un nivel normal. En la Tabla 4 se representa CA125 para pacientes premenopáusicas el cual se encontró elevado en 33 pacientes, mientras que 13 pacientes se encontraron dentro de los límites de referencia. En la Tabla 5 se encuentran los valores para las pacientes post-menopáusicas con respecto al marcador CA125: se observan valores dentro de los límites de referencia para CA125 en 13 pacientes, mientras que con un CA125 elevado se presentaron 37 pacientes.

Tabla 3. Valores de CA125 para pacientes del INCan diagnosticadas con CEO.

	Con CEO %	Sin CEO %	TOTAL %
<b>CA125 ELEVADO</b>	<b>70</b>	<b>0</b>	<b>70</b>
<b>CA125 NORMAL</b>	<b>26</b>	<b>4</b>	<b>30</b>
<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

Tabla 4. Valores de CA125 para pacientes pre-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

PRE	Con CEO %	Sin CEO %	TOTAL %
<b>CA125 ELEVADO</b>	<b>33</b>	<b>0</b>	<b>33</b>
<b>CA125 NORMAL</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>48</b>

Tabla 5. Valores de CA125 para pacientes post-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

POST	Con CEO %	Sin CEO %	TOTAL %
<b>CA125 ELEVADO</b>	<b>37</b>	<b>0</b>	<b>33</b>
<b>CA125 NORMAL</b>	<b>13</b>	<b>2</b>	<b>15</b>
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>52</b>

Los resultados de HE4 para nuestras pacientes se presentan en la Tabla 6, en la cual podemos observar un 48% tanto en HE4 elevado como en HE4 normal en pacientes con CEO. En la Tabla 7 se presentan los valores de HE4 para pacientes pre-menopáusicas el cual se encontró elevado en 24 pacientes, mientras que en 22 pacientes se encontraron dentro de los límites de referencia. En la Tabla 8 se encuentran los valores para las pacientes post-menopáusicas con respecto al marcador HE4: se observan valores dentro de los límites de referencia para HE4 en 26 pacientes, mientras que con un HE4 elevado se presentaron 24 pacientes.

Tabla 6. Valores de HE4 para pacientes del INCan diagnosticadas con CEO.

<b>HE4</b>	<b>Con CEO %</b>	<b>Sin CEO %</b>	<b>TOTAL %</b>
<b>HE4 ELEVADO</b>	<b>48</b>	<b>0</b>	<b>48</b>
<b>HE4 NORMAL</b>	<b>48</b>	<b>4</b>	<b>52</b>
<b>TOTAL</b>	<b>96</b>	<b>4</b>	<b>100</b>

Tabla 7. Valores de HE4 para pacientes pre-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

<b>PRE</b>	<b>Con CEO %</b>	<b>Sin CEO %</b>	<b>TOTAL %</b>
<b>HE4 ELEVADO</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>24</b>
<b>HE4 NORMAL</b>	<b>22</b>	<b>2</b>	<b>24</b>
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>48</b>

Tabla 8. Valores de HE4 para pacientes post-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

<b>POST</b>	<b>Con CEO %</b>	<b>Sin CEO %</b>	<b>TOTAL %</b>
<b>HE4 ELEVADO</b>	<b>24</b>	<b>0</b>	<b>24</b>
<b>HE4 NORMAL</b>	<b>26</b>	<b>2</b>	<b>28</b>
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>52</b>

Los porcentajes para los Marcadores Tumorales CA125 y HE4, tomando en cuenta su uso combinado para el diagnóstico de CEO, podemos observarlo en la Tabla 9, en la que la combinación de CA125+HE4 presentó un porcentaje de 43%, mientras que CA125 presentó un 70% y 48% HE4.

Tabla 9. Valores de CA125+HE4, CA125 y HE4 elevados para pacientes pre y post-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

	Con CEO %	Sin CEO %
<b>CA125 + HE4 ELEVADO</b>	<b>43</b>	<b>0</b>
<b>CA125 ELEVADO</b>	<b>70</b>	<b>0</b>
<b>HE4 ELEVADO</b>	<b>48</b>	<b>0</b>

El Índice ROMA para pacientes pre-menopáusicas se observó elevado en 35 de ellas, mientras que sólo en 11 pacientes los niveles se encontraron dentro de los límites de referencia (Tabla 10). Con respecto a las pacientes post-menopáusicas en niveles elevados se encontraron 34 pacientes y niveles normales en 16 pacientes, como se puede observar en la Tabla 11.

Tabla 10. Valores de índice ROMA pacientes pre-menopausicas del INCan diagnosticadas con CEO.

<b>PRE</b>	<b>Con CEO %</b>	<b>Sin CEO %</b>	<b>TOTAL %</b>
<b>ÍNDICE ROMA ELEVADO</b>	<b>35</b>	<b>1</b>	<b>36</b>
<b>ÍNDICE ROMA BAJO</b>	<b>11</b>	<b>1</b>	<b>12</b>
<b>TOTAL</b>	<b>46</b>	<b>2</b>	<b>48</b>

Tabla 11. Valores de índice ROMA pacientes post-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

<b>POST</b>	<b>Con CEO %</b>	<b>Sin CEO %</b>	<b>TOTAL %</b>
<b>ÍNDICE ROMA ELEVADO</b>	<b>34</b>	<b>1</b>	<b>35</b>
<b>ÍNDICE ROMA BAJO</b>	<b>16</b>	<b>1</b>	<b>17</b>
<b>TOTAL</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>52</b>

En la Tabla 12 podemos observar los porcentajes de los Marcadores Tumorales elevados para el diagnóstico de CEO en las pacientes estudiadas, con el porcentaje más alto se encuentra el CA125 con un 70%, seguido del Índice ROMA 69%, HE4 con un 48% y la combinación de CA125+HE4 con un 43%.

Tabla 12. Porcentaje de pacientes diagnosticadas con CEO mediante los Marcadores Tumorales CA125, HE4, CA125+HE4 é Índice ROMA.

MARCADOR TUMORAL	Con CEO %
<b>CA125</b>	<b>70</b>
<b>HE4</b>	<b>48</b>
<b>CA125 + HE4</b>	<b>43</b>
<b>INDICE ROMA</b>	<b>69</b>

Los resultados para la Sensibilidad de los marcadores tumorales se presentan a continuación destacando al índice ROMA para pacientes pre-menopáusicas con un 76.08%, seguido de CA125 post-menopáusico con un 74%, CA125 pre-menopáusico 71.73%, ROMA post-menopáusico con 68%, y HE4 pre y post-menopáusico con 52.17% y 48%, respectivamente. Podemos observar una Especificidad del 100% para CA125, así como para HE4 (pre y post-menopáusicas) mientras que Índice ROMA presenta una Especificidad del 50% (pre y pos-menopáusicas). En cuanto al valor predictivo positivo obtuvimos tanto CA125 como HE4 (pre y post-menopáusico) valores de 100% mientras que para el índice ROMA los valores para pre y post-menopáusico fueron de 97.02% y 97.14%, respectivamente.



Por ultimo obtuvimos un valor predictivo negativo para CA125 de 13.33%, para HE4 y ROMA PRE fue de 8.3%, HE4 POST de 7.14% mientras que ROMA POST de 5.88% (Tabla 13). Estos resultados podemos observarlos gráficamente en las Figuras 1 a la 4.

Tabla 13. Porcentajes de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN para los Marcadores Tumorales CA125 y HE4 así como para el índice ROMA obtenidos de las pacientes pre y post-menopáusicas del INCan diagnosticadas con CEO.

	<b>SENSIBILIDAD</b>	<b>ESPECIFICIDAD</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>
<b>CA125 PRE</b>	<b>71.73%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>13.33%</b>
<b>CA125 POST</b>	<b>74%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>13.33%</b>
<b>HE4 PRE</b>	<b>52.17%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>8.3%</b>
<b>HE4 POST</b>	<b>48%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>7.14%</b>
<b>ROMA PRE</b>	<b>76.08%</b>	<b>50%</b>	<b>97.02%</b>	<b>8.3%</b>
<b>ROMA POST</b>	<b>68%</b>	<b>50%</b>	<b>97.14%</b>	<b>5.88%</b>

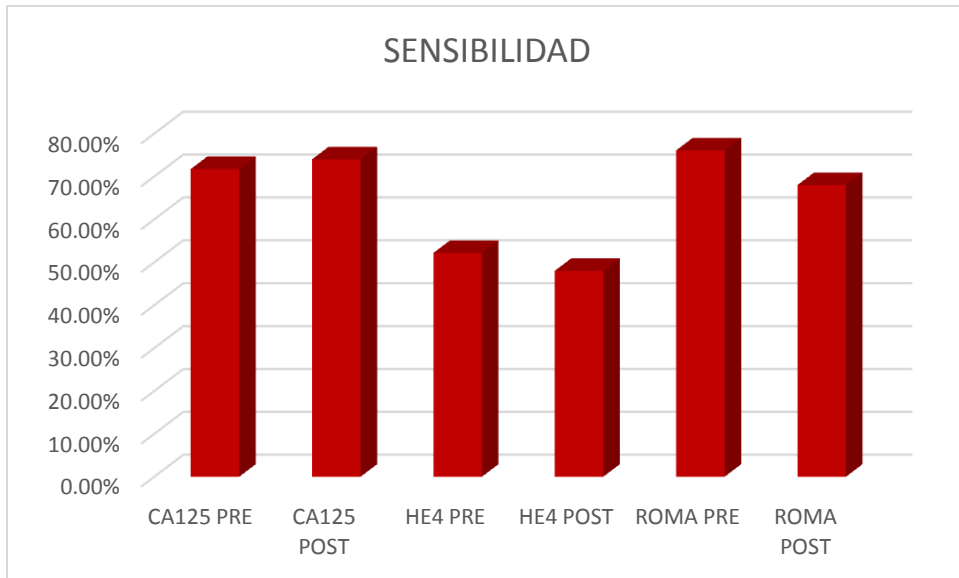


Figura 1. Porcentajes de sensibilidad de los marcadores tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.

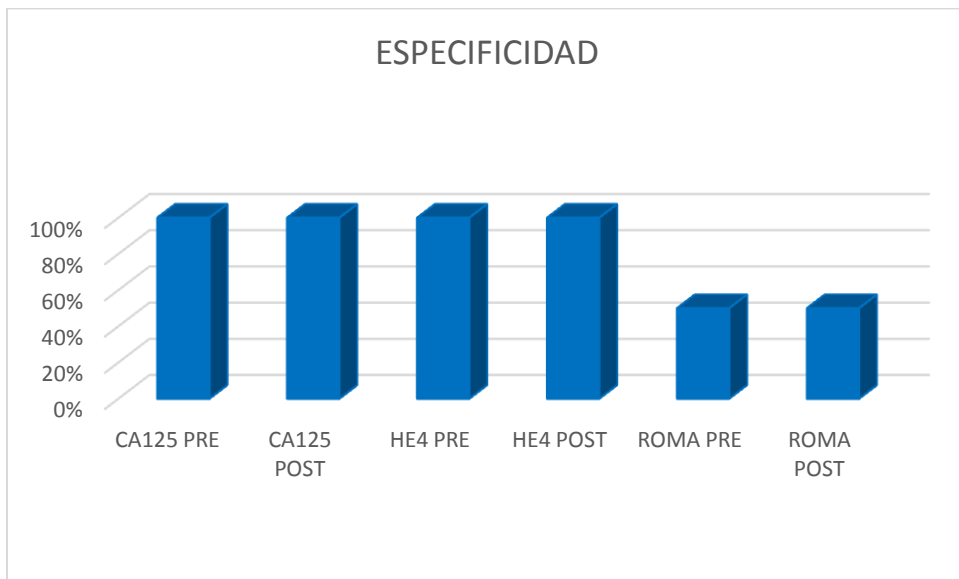


Figura 2. Porcentajes de especificidad de los marcadores tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO

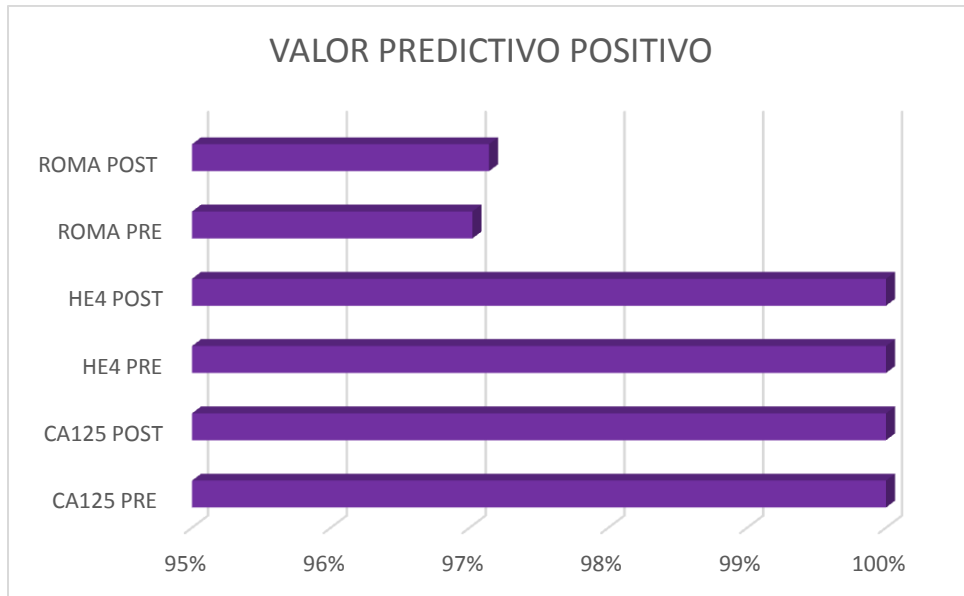


Figura 3. Porcentajes del Valor Predictivo Positivo de los marcadores tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.

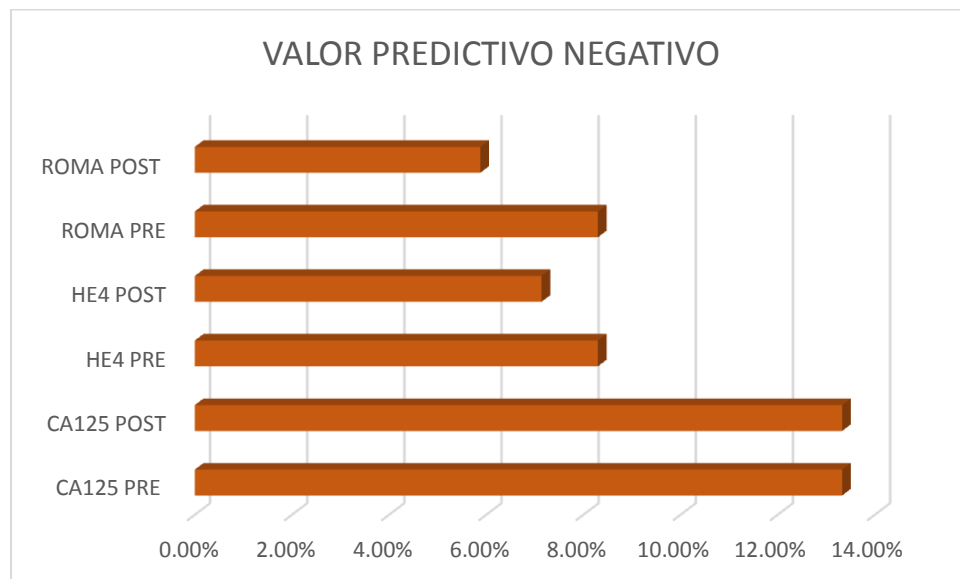


Figura 4. Porcentajes del Valor Predictivo Negativo de los marcadores tumorales utilizados en el estudio, para el diagnóstico de CEO.

El promedio de edad presente de los pacientes de nuestro estudio fue de 49 años, en la Figura 5, se presenta el rango de edades que presentaron las pacientes. Podemos observar que se estudiaron pacientes desde 18 años hasta 89 años de edad. Y la media se presentó entre 40 y 49 años de edad.

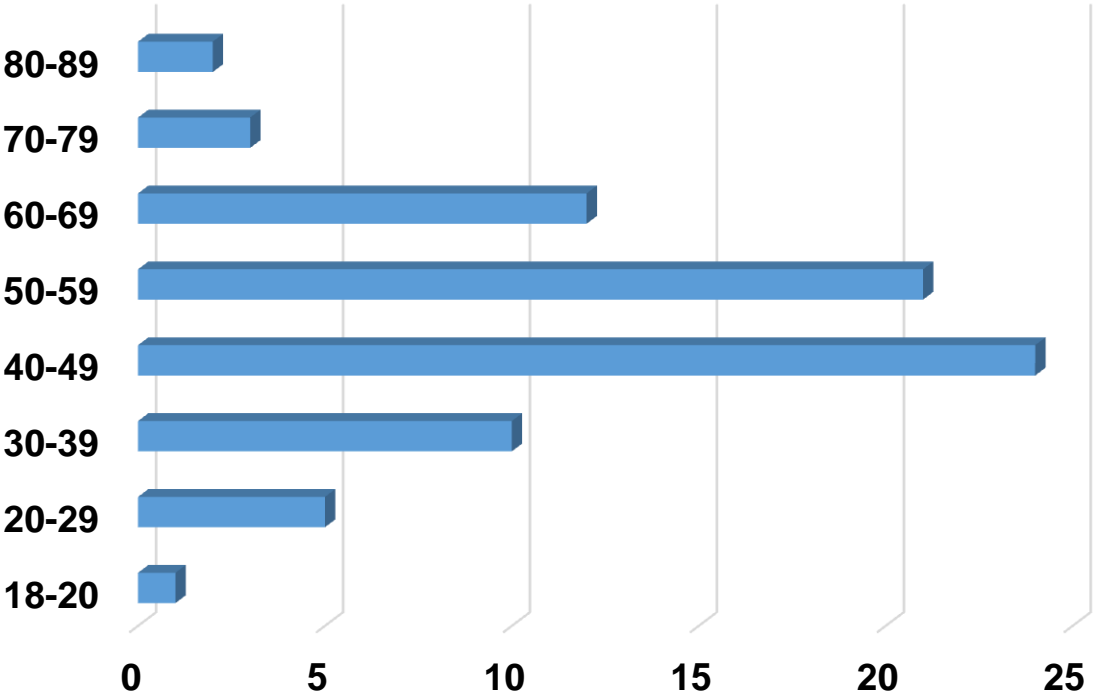


Figura 5. Valores de edad de las 100 pacientes del INCa pertenecientes al estudio, diagnosticadas con CEO.

El porcentaje de pacientes pre-menopáusicas y post-menopáusicas podemos observarlo en la Figura 6; los porcentajes son de 48% y 52%, respectivamente.

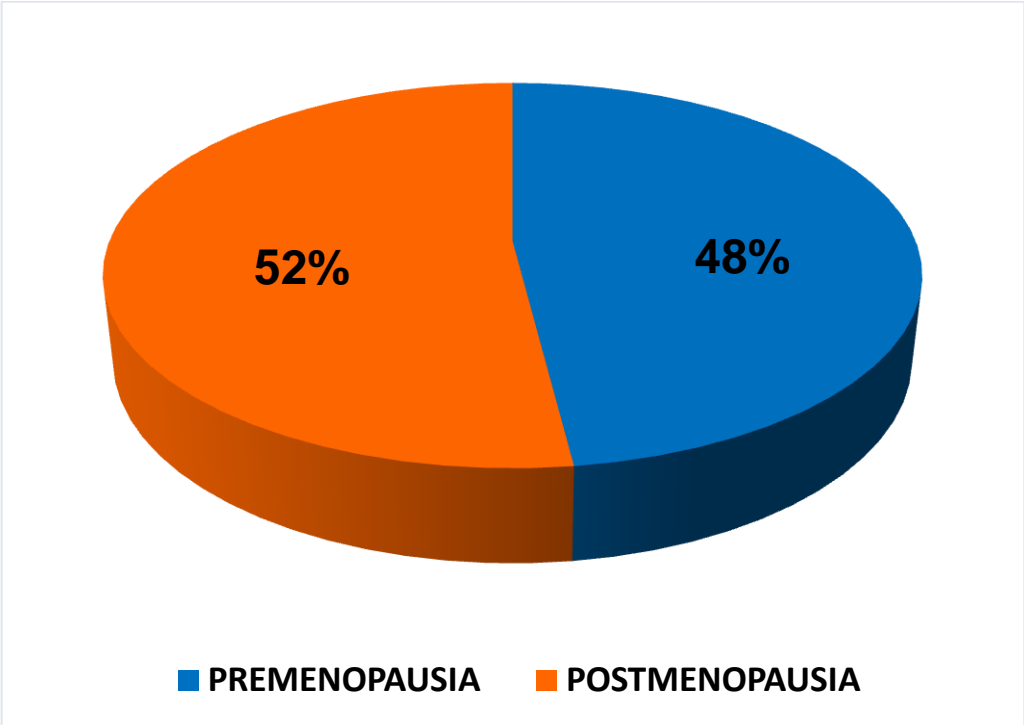


Figura 6. Porcentaje de pacientes pre y post-menopáusicas diagnosticadas con CEO.

En la Figura 7 observamos el porcentaje de las patologías presentes en el estudio, destacando un 96% de una patología maligna sobre un 4% de una patología benigna presente en las pacientes del INCAN diagnosticadas con CEO.

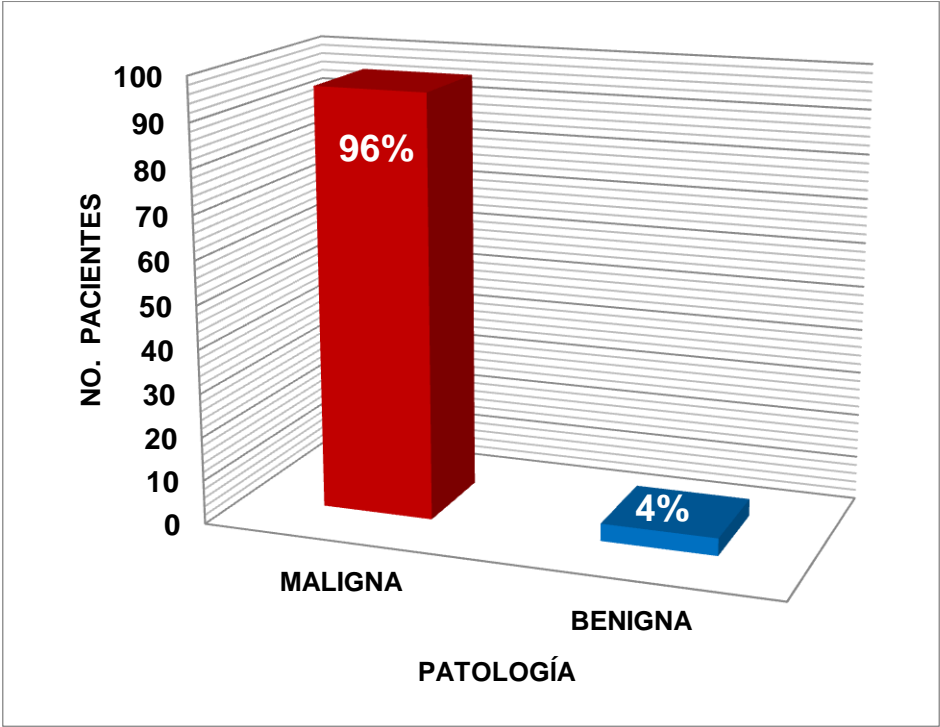


Figura 7. Porcentaje de las patologías presentes en las pacientes estudiadas, diagnosticadas con CEO.

En cuanto a los datos evaluados mediante los historiales de las pacientes uno de los factores analizados fue la edad de menarquia, cuyos resultados se presentan en la Figura 8, Se presentó con mayor frecuencia en edades entre 12 – 14 años (61%), en seguida el intervalo entre 9 – 11 años (23%) por último con edades entre 15 – 17 años (16%).

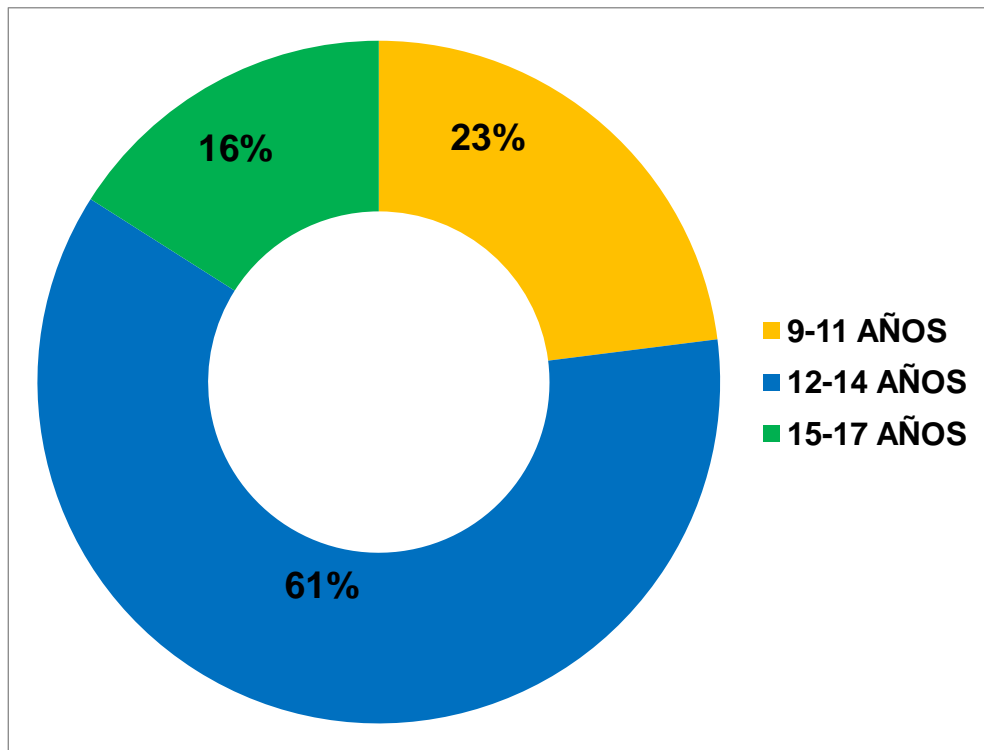


Figura 8. Porcentaje de edades para la menarquia, de las pacientes estudiadas en el INCan.

Otro de los datos evaluados a través del INCANET fue el número de gestas de las pacientes estudiadas, podemos observar los resultados en la Figura 9. Las pacientes con 1-3 gestas representaron el 43%, Con cero gestas se observó al 42% de las pacientes, con 4 – 6 gestas el 12% y por último, de 7 – 11 gestas con el 3% de frecuencia.

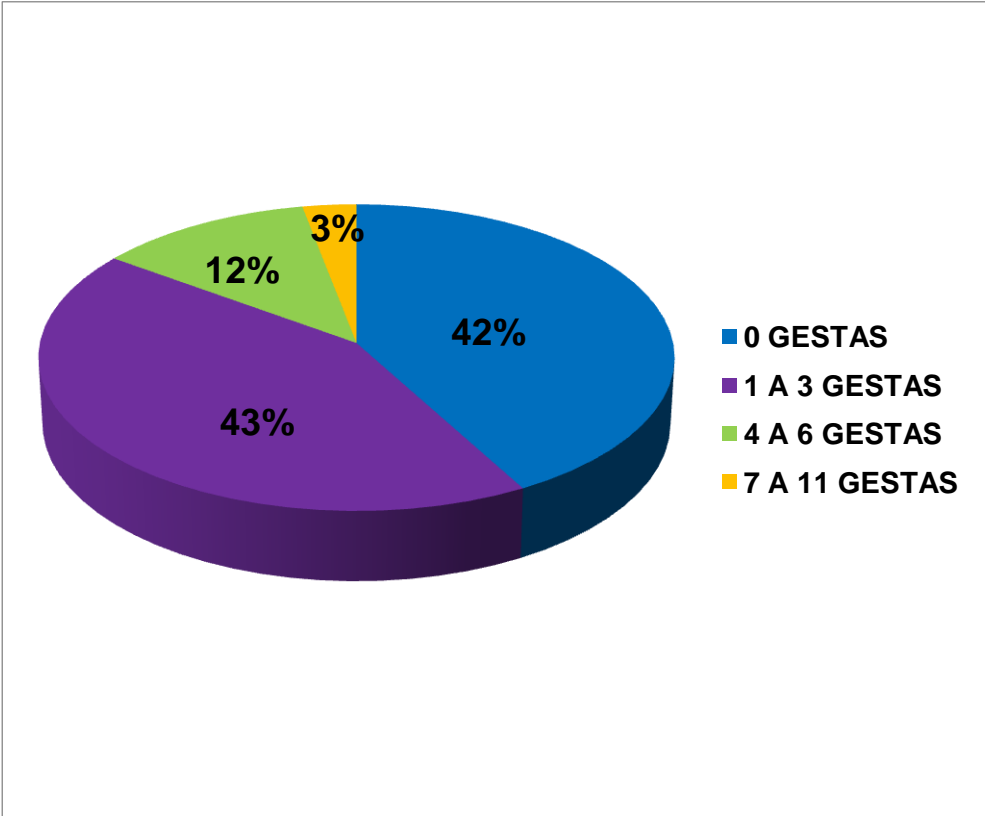


Figura 9. Porcentaje del número de gestas de las pacientes estudiadas.



Los tipos de tumores encontrados y relacionados con el CEO de nuestras pacientes podemos observarlos en la Figura 10. El tumor Epitelial Seroso estuvo presente en el 60% de los casos, seguido del tumor Epitelial de células claras con un 23%, el Epitelial Endometroide con un 7%, el Epitelial Mucinoso con un 5%, el Tumor Epitelial Germinal con un 3% y por último tumores de comportamiento desconocido con un 2%.

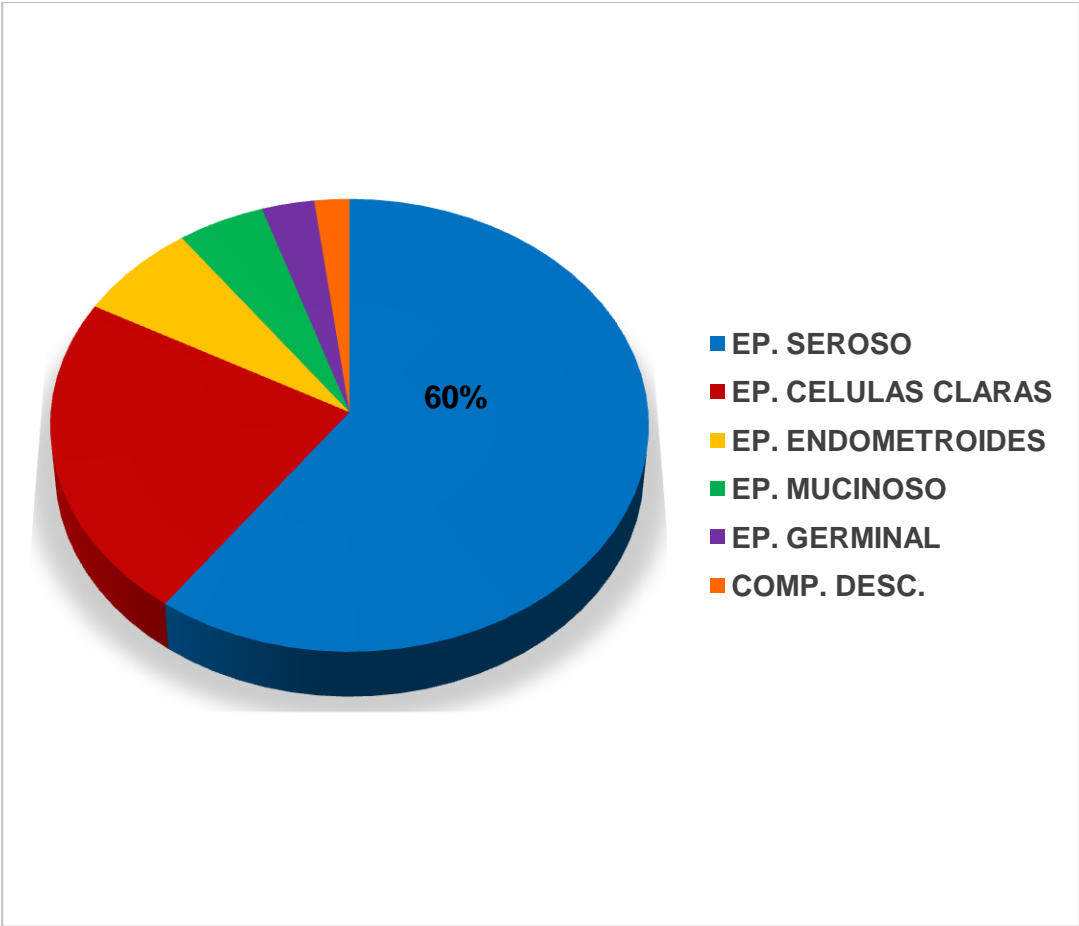


Figura 10. Clasificación histológica del CEO en las pacientes del INCAn evaluadas.

En la Figura 11 podemos observar las diferentes etapas tumorales en las que se presentaron las pacientes incluidas en el estudio. El 41% de las pacientes se encontró en etapa III, un 35% que se encontró en etapa II, mientras que el 19% se presentó en etapa I y el 5% en etapa IV.

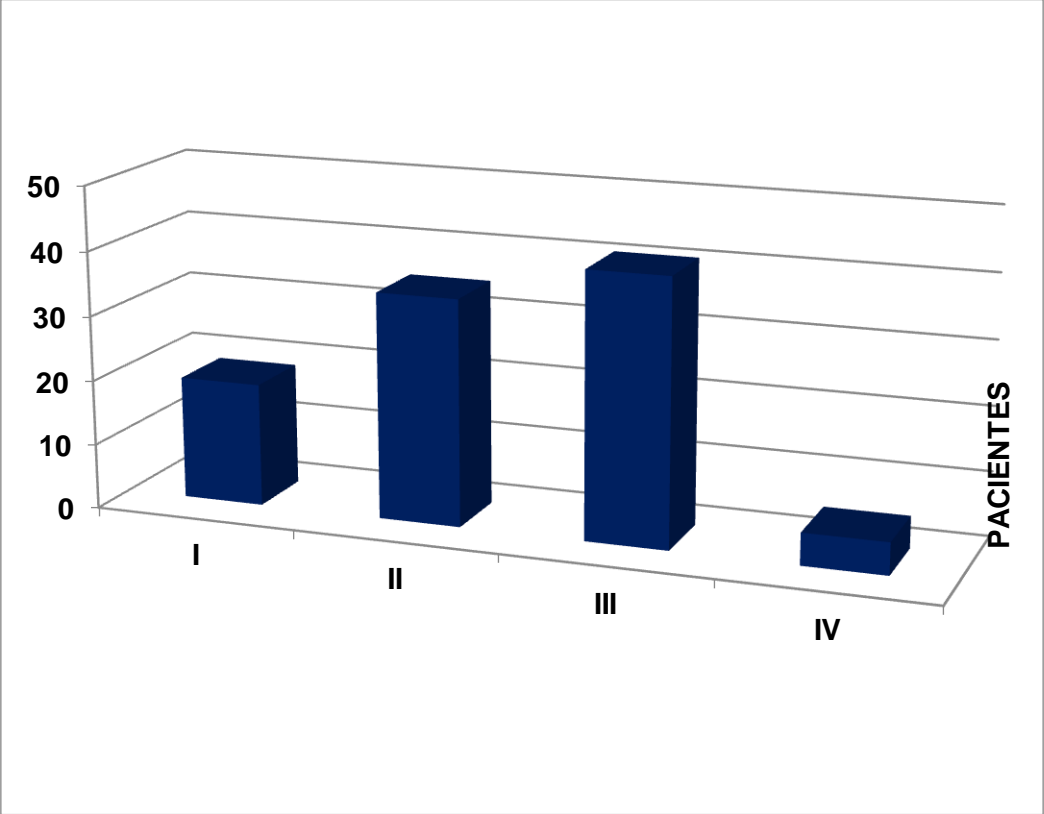


Figura 11. Etapas tumorales presentes en las pacientes del INCan evaluadas.

## Resumen de resultados

- El CA125 es un marcador para cáncer de ovario con alto porcentaje de sensibilidad y especificidad para su determinación.
- El HE4 se ha identificado como un marcador sérico potencial para el diagnóstico de las masas pélvicas, está sobreexpresado en los cánceres de ovario.
- El HE4 es de gran ayuda como complemento al diagnóstico de CEO, como identificación de lesiones benignas.
- La edad las pacientes estudiadas abarcaron un rango de edad de 18 a 89 años, siendo la media obtenida de 49 años.
- El 48% de las pacientes se encontraban en etapa pre-menopáusica y el 52% post-menopáusicas.
- El tipo de CEO seroso estuvo presente en el estudio con el mayor porcentaje.
- El 42% de las pacientes con Cáncer epitelial de ovario fueron nulíparas.
- Se pudo observar que la edad en que las mujeres llegan a un estado post-menopáusico, es a una edad cada vez menor.

## 7. DISCUSIÓN

El CEO es considerado como un asesino silencioso, un cáncer asintomático o con síntomas que pueden confundirse con otros padecimientos, por lo que gran parte de las pacientes se presenta en estadios avanzados, con pronósticos pobres y un porcentaje de supervivencia bajo. Por lo anterior se necesita de gran apoyo de indicadores para su diagnóstico y detección oportunos, tal es el caso de los Marcadores Tumorales.

El CA125 es el marcador tumoral para cáncer de ovario recomendado por las Guías Clínicas de las Sociedades Científicas para la detección de recurrencias, monitoreo de tratamientos quimioterapéuticos y determinación del pronóstico en mujeres con cáncer de ovario, pero no para su diagnóstico en etapas iniciales (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2015).

En el presente estudio podemos observar y corroborar que el CA125 es un marcador para cáncer de ovario con alto porcentaje de sensibilidad y especificidad para la determinación de cáncer de ovario, ya que los resultados obtenidos de estos parámetros fueron: sensibilidad de 71.73% en pacientes pre-menopáusicas, 74% en post-menopáusicas y 100% de especificidad en los dos estadios.

Lo anterior lo sitúa como un marcador tumoral adecuado para formar parte de las pruebas de inicio que utiliza el médico especialista, para el diagnóstico de CEO en pacientes con masas abdominales sospechosas, así como durante el monitoreo de las mismas.

Por otro lado, el marcador HE4 se ha identificado como un marcador sérico potencial para el diagnóstico de las masas pélvicas, y se ha comprobado que está frecuentemente sobreexpresado en los cánceres de ovario, fundamentalmente serosos y endometrioides (Drapkin et al., 2005; Moore et al., 2012).

En cuanto a este marcador en el estudio se obtuvo un porcentaje de sensibilidad para pacientes pre-menopáusicas de 52.17% y para post-menopáusicas fue de 48%, podemos observar que fue un porcentaje ligeramente menor al de CA125. Sin embargo podemos destacar a este marcador de gran ayuda como complemento al diagnóstico de CEO, tanto observando sus niveles altos, como apoyo en detección de masas pélvicas, así como para identificar correctamente las lesiones benignas. Lo que nos puede ayudar en los diagnósticos diferenciales para guiar el nivel de atención y disminuir el sobretratamiento de la paciente tal como lo sugiere (Lycke, 2018) en su estudio.

La especificidad de este marcador tanto en pacientes pre-menopáusicas, así como post-menopáusicas fue del 100% mientras que los valores de VPP del 100% para los dos estadios menopáusicos (Andersen, 2010 (2)) nos indica que el VPP es de alta prioridad en el uso de estos marcadores porque este resultado es favorable para el diagnóstico de CEO en las pacientes estudiadas. Los resultados para VPN fueron para pre-menopausicas de 8.3% y 7.14 post-menopausicas.

Numerosos estudios también sugieren que el HE4 tiene una sensibilidad similar al CA125 pero que incrementa la especificidad en pacientes con patología maligna ginecológica si se compara con patología benigna (Nolen et al., 2010; Escudero et al., 2011).

Para el Índice ROMA tenemos como resultado de sensibilidad en pacientes pre-menopáusicas un porcentaje de 76.08%, una especificidad del 50%, un VPP de 97.02% y un VPN de 5.88%. En cuanto a las pacientes post-menopáusicas los resultados obtenidos fueron: sensibilidad 68%, especificidad 50%, VPP 97.14% y VPN 5.88%.

Podemos observar que los porcentajes obtenidos para sensibilidad son muy similares a los de los marcadores anteriores, sin embargo el porcentaje de especificidad se presenta más bajo que estos. Pocos estudios se han realizado en cuanto al uso del Índice ROMA como marcador diagnóstico del CEO, en este

estudio se pretende analizar el uso combinado de los 2 marcadores y este índice, por lo que podemos destacarlo por los resultados obtenidos, similares a los otros dos marcadores, como un apoyo al diagnóstico oportuno.

Tal como lo sugiere (Andersen, 2010 (1)) en su estudio, en el cual concluye que 2 de 3 positivos produce una especificidad aceptable, y una sensibilidad más alta cuando se realizan las 3 pruebas que cuando se usa sólo una.

En lo que respecta a la edad las pacientes estudiadas abarcaron un rango de edad de 18 a 89 años, siendo la media obtenida de 49 años. En la literatura se ha informado su mayor presentación entre los 40 y 50 años (Acién, 2015) lo cual concuerda con nuestros datos. Aunque se puede presentar a cualquier edad como dicho autor lo sugiere.

La edad es uno de los factores que se ha considerado de manera controvertida y se considera que el mejor pronóstico de dicho factor en las pacientes más jóvenes, quizás no sea por el factor clínico edad en sí, sino más bien porque estas pacientes tienen mejor estado clínico previo a la intervención y la actitud quirúrgica suele ser más agresiva quedando menor porcentaje de enfermedad residual sin embargo, existe una serie de pacientes (Tingulstad et al 2011) que encontró la edad como un factor pronóstico independiente.

De nuestras pacientes, el 48% se encontraban en etapa pre-menopáusica y el 52% post-menopáusicas, destacando el estudio de Rivas et al, 2011 que encontró que el 60% de sus pacientes eran pos-menopáusicas, datos y porcentajes muy parecidos a los obtenidos en el presente estudio.

La estirpe histológica del CEO de las pacientes estudiadas se clasificó en el tipo seroso; 60%, Células claras; 23%, Epitelial Endometroide; 7%, Epitelial Mucinoso; 5%, Tumor Epitelial Germinal; 3% y Tumores de comportamiento desconocido; 2%, tal como lo describe (Desai et al., 2014) coincidimos que el tipo de CEO

seroso es el descrito con mayor frecuencia y con alto porcentaje como podemos destacarlo en este estudio.

En cuanto a la Paridad; la nuliparidad se ha relacionado con una mayor frecuencia de cáncer de ovario, existiendo una relación inversamente proporcional entre el número de hijos y la mortalidad por dicho cáncer (Casagrande et al, 1979).

En nuestro estudio un 42% de las pacientes con cáncer epitelial de ovario fueron nulíparas lo que representa un alto porcentaje y confirma, a la vez, lo descrito en la literatura acerca de la relación inversa que existe entre el número de hijos y el riesgo de desarrollar cáncer epitelial de ovario, como lo describe Fatallah y colaboradores (2013).

Para los parámetros concernientes al estado menopáusico de las pacientes analizadas, los resultados obtenidos no presentan diferencias significativas, sin embargo pudimos observar que la edad en que las mujeres llegan a un estado pos-menopáusico, es a una edad menor (40 años) lo que puede ser considerado como factor de riesgo en el desarrollo del CEO tal como lo han descrito algunos autores como Vecchia, 2016.

## 8. CONCLUSIONES

- La evaluación del uso combinado de los marcadores CA125 y HE4, así como el índice ROMA permite a los médicos especialistas, contar con herramientas adecuadas de apoyo diagnóstico, aportadas por el laboratorio clínico, para el diagnóstico del CEO en pacientes del INCan.
- Los factores como la paridad y la menarquia fueron confirmados como factores de riesgo presentes en nuestro estudio, lo que demuestra una correlación entre nuestros resultados y los descritos por la literatura.



## 9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acién P, Velasco V, Acién MI, Capello C, Vela P. 2015. Epithelial ovarian cancers and endometriosis. *Gynecol Obstet Invest*; 79:126-35.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. 2015. The Role of the Obstetrician Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 130(3):146-149.
- Andersen, M. R., Goff, B. A., Lowe, K. A., Scholler, N., Bergan, L., Drescher, C. W., Urban, N. 2010. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 116(3), 378-38. (1)
- Andersen JD, Boylan KL, Xue FS, Anderson LB, Witthuhn BA, Markowski TW, Higgins L, Skubitz AP. 2010. Identification of candidate biomarkers in ovarian cancer serum by depletion of highly abundant proteins and differential in-gel electrophoresis. *Electrophoresis* 31(4):599-610. (2)
- Będkowska GE, Ławicki S, Gacuta E, Pawłowski P, Szmitkowski M. 2015. M-CSF in a new biomarker panel with HE4 and CA 125 in the diagnostics of epithelial ovarian cancer patients. *J Ovarian Res* 3;8:27.
- Boyd, J., Rubin, S.C. 1997. Hereditary Ovarian Cancer: molecular genetic and clinical implications. *Gynecol. Oncol* 64:196-206.
- Cabrera, C. Hurt, E. 2015. Cáncer Stem Cell plasticity and tumor hierarchy. *World J Stem Cells*. 26; 7(1):27-36.
- Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. 1979. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*.; 2:170-3.
- Desai, A., Xu, J., Aysola, K., Qin, Y., Okoli C., Hariprasad R. 2014. Epithelial ovarian cancer: An overview. *World J Transl Med*. 12;3(1):1-8.
- Drapkin, R., Von Horsten, H.H., Lin, Y., Mok, S.C., Crum, C.P., Welch, W.R., Hecht, J.L. 2005. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 15;65(6):2162-9.
- Escudero, J.M., Molina, R., Augé, J.M., Filella, X., Foj, L., Torné, A., Lejarcegui, J., Pahisa, J. 2011. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol* 32(6):1087-95.
- Fathalla MF. 1971. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*;2:163.

- Fathalla MF. 2013. Incessant ovulation and ovarian cancer a hypothesis revisited. *Facts View Vis Obgyn*; 5:292-7.
- Goff B, Agnew K, Neradilek M, Gray H, Liao JB, Urban RR. 2017. Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* ; 147(2):291-295.
- Hellstrom, I., Heagerty, P.J., Swisher, E.M., Liu, P., Jaffar, J., Agnew, K., Hellstrom, K.E. 2010. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett.* 1;296(1):43-8.
- Lee, Y., Miron, A., Drapkin, R., Nucci, M. R., Medeiros, F., Saleemuddin, A., Crum, C. P. 2013. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *The Journal of pathology*, 211(1), 26- 35.
- Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. 2018. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* ;151(1):159-165.
- Matuszewska, K., Santry, L., Van Vloten, J., Yeung, A., Major, P., Lawler, J., Wootton, S., Bridle, B. and Petrik, J. 2018. Combining Vascular Normalization with an Oncolytic Virus Enhances Immunotherapy in Advanced Stage Ovarian Cancer. *Cancer Therapy: Clinical*.
- Mills PK, Riordan DG, Cress RD, Young HA. 2014. Perineal talc exposure and epithelial ovarian cancer risk in the Central Valley of California. *Int J Cancer*;112:458-64.
- Moore, R. G., Miller, M. C., Eklund, E. E., Lu, K. H., Bast, R. C., Lambert-Messerlian, G. 2012. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(4), 349-e1.
- Mutch, D., Prat, J., Odicino, F., Pecorelli, S., Quinn, M., Seoud, M.A., Shrivastava, S.K.;FIGO Committee on Gynecologic Oncology. 2014. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 124(1):1-5.
- Nolen, B.M., Lokshin, A.E. 2010. Screening for ovarian cancer: old tools, new lessons. *Cancer Biomark.* 8(4-5):177-86.
- Oncoguía SEGO: Cancer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.

- Prat, J. 2012. Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinic pathological features. *Virchows Archiv*, 460(3), 237-249.
- Purdie, C.A., Quinlan, P., Jordan, L.B., Ashfield, A., Ogston, S., Dewar, J.A., Thompson, A.M. 2014. Progesterone receptor expression is an independent prognostic variable in early breast cancer: a population-based study. *Br J Cancer* 110: 565–572.
- Risch, C., Medina, P., Nydegger, UE., Bahador, Z., Brinkmann, T., Von Landenberg, P., Risch, M., Risch, L. 2012. The relationship of leukocyte anisocytosis to holotranscobalamin, a marker of cobalamin deficiency. *Int J Lab Hematol*. 34(2):192-200.
- Rivas, L.M., González, M., Hernández, R.J. 2011. Epidemiological profile of ovarian cáncer. *Ginecol Obstet Mex*. 79(9):558-64.
- Scully RE, Bell DA, Abu-Jawden GM. 2006. Update on early ovarian cancer and cancer developing in benign ovarian tumors. En: Mason P/SharpF/BlacketT/BerekJ/EDS.Ovarian cancer, biological and therapeutic challenges. London: Chapman and Hall;. p.139-44.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. 2015. Cancer statistics,. *CA Cancer J Clin*;64:9-29.
- Smith, P., Antoniou, A.C., Pharoah, P.P., Easton D.F. 2004. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancer. *Br J Cancer*. 18;91(8):1580-90.
- Tingulstad S, Skjeldestad FE, Halvorsen TB, Hagen B. 2011. Survival and prognostic factors in patients with ovarian cancer. *Obstet Gynecol.*; 101:885-91.
- Vecchia, C., Malvezzi, M., Carioli G., Rodriguez, T., Negri, E. 2016. Global trends and predictions in ovarian cancer mortality. *Ann Oncol* 27(11):2017-2025.
- Walker JL, Powell CB, Chen LM, Carter J, Bae Jump VL, Parker LP, et al. 2015. Society of Gynecologic Oncology recommendations for the prevention of ovarian cancer. *Cancer*; epub.
- Xi Y, Zhong R, He J, Ding R, Lin H, Deng Y. 2017. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China. *Clin Biochem*.
- Yucel E, Ilter E, Aksungar FB, Celik A, Peker BH, Serifsoy E, Bozkurt S. 2017. HE4: really a novel biomarker for ovarian cancer? *Eur J Gynaecol Oncol*; 38(1):59-64.

## 10. ANEXOS

### Anexo 1. Muestreo aleatorio estratificado.

El muestreo aleatorio estratificado es una técnica de muestreo probabilístico en donde el investigador divide a toda la población en diferentes subgrupos o estratos. Luego, selecciona aleatoriamente a los sujetos finales de los diferentes estratos en forma proporcional.

Mediante este método de muestreo, la selección de los elementos que van a formar parte de la muestra se realiza por separado dentro de cada estrato, sin dejar ningún estrato sin muestrear. En la práctica esta técnica presenta dos ventajas importantes:

- Puede facilitar la implementación física del muestreo (organización de la campaña de toma de datos, lugares a visitar, etc.)
- Permite aplicar el esfuerzo de muestreo de forma “inteligente”, tomando muestras de mayor tamaño en aquellos estratos que así lo requieran, y menos en donde no haga falta.

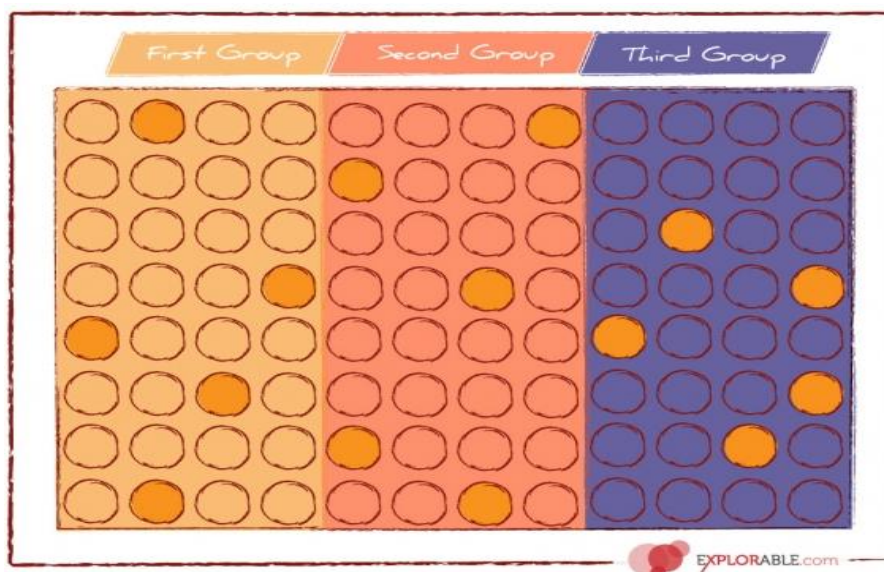


Figura 1. Ejemplo de muestreo aleatorio estratificado.

## **Anexo 2. ARCHITECT i2000SR**

- **Quimioluminiscencia.**

Es un inmunoensayo que se basa en la emisión de luz asociada con la disipación de energía con una sustancia electrónicamente excitada, esto se da a través de una reacción enzima sustrato.

Si los electrones de un componente luminiscente son estimulados por una luz en estado normal, estos dan energía en forma de luz. La emisión de luz es causada por los productos de una reacción específica química, en la cual se involucran las siguientes sustancias según el sistema automatizado que sea utilizado: éster de acridina, peróxido-ácido, hidróxido de sodio, fosfatasa alcalina.

En el caso de esta reacción el agente quimioluminiscente es el éster de acridina que es oxidado por el peróxidoácido y el hidróxido de sodio.

Este ensayo es de tipo heterogéneo y, se caracteriza por la emisión de luz visible debido a una reacción química producida por la oxidación del éster de acridina empleado como marca.

El anticuerpo sobre la micropartícula paramagnética se une al analito, el cual a su vez se une al conjugado marcado con la molécula de acridinio modificada. El analito medido y el trazador de acridinio patentado se unen a los anticuerpos de la micropartícula paramagnética.

Después del lavado final, el complejo inmune permanece unido a la superficie de las micropartículas paramagnéticas.

La luz quimioluminiscente producida durante la reacción puede ser directa o inversamente proporcional a la concentración de analito presente en la muestra, dependiendo del tipo de ensayo.



Figura 2. Equipo ARCHITECT i2000SR de laboratorio Abbott, utilizado para pruebas de determinación marcadores tumorales CA125 y HE4, del presente estudio, en el INCan.

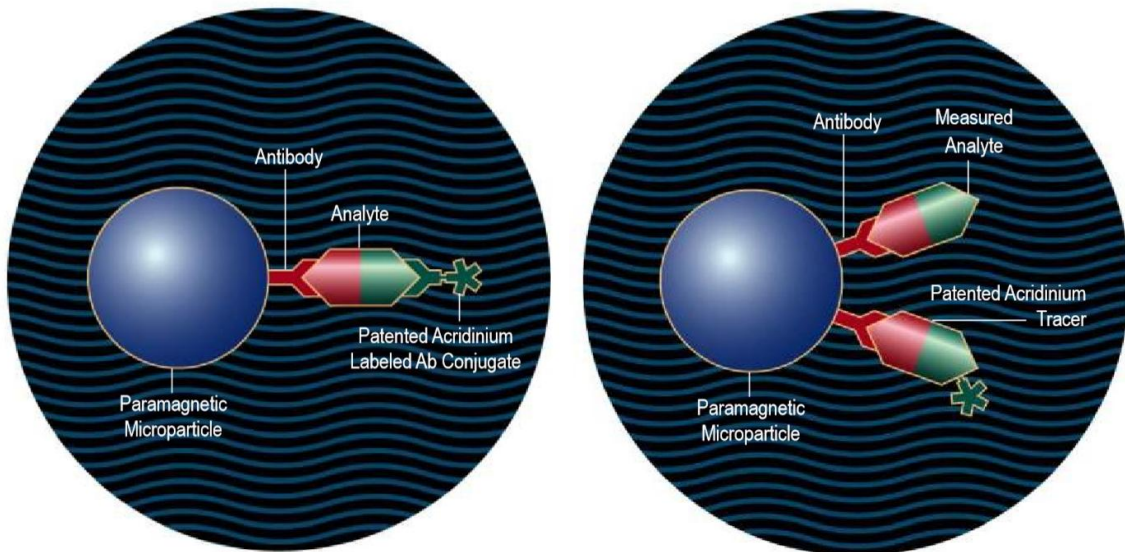


Figura 3. Tipos de ensayo para pruebas de quimioluminiscencia. Ensayo directo tipo sándwich (izq) y ensayo competitivo (der) llevados a cabo por ARCHITECT i2000SR.



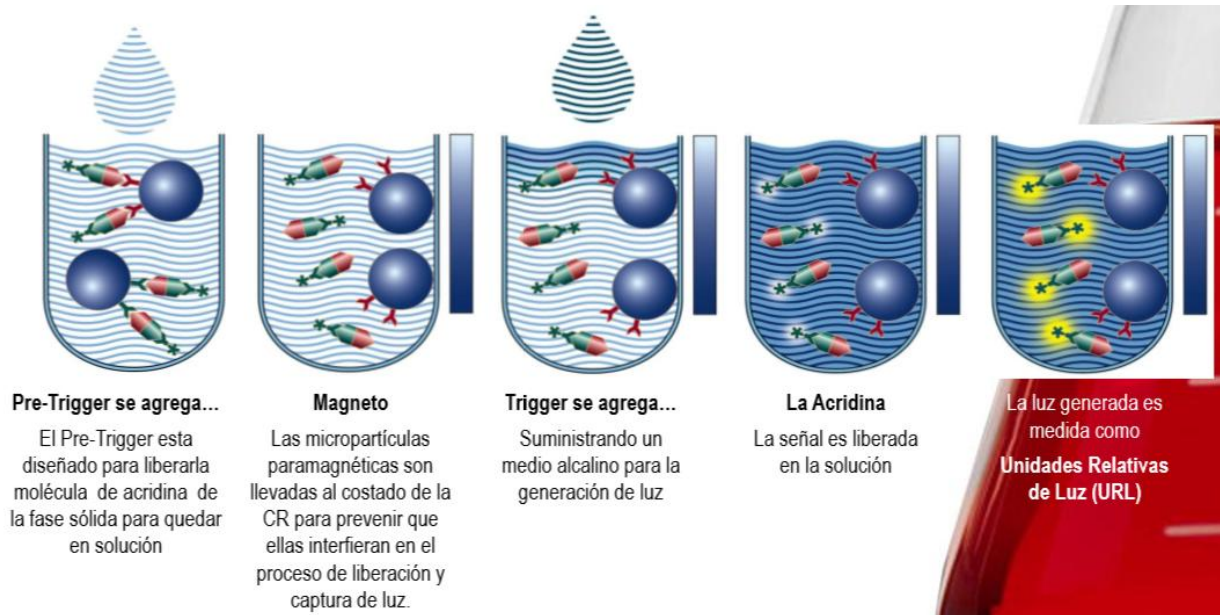


Figura 4. Pasos del ensayo de quimioluminiscencia en ARCHITECT i2000SR de ABBOTT, para llevar a cabo la determinación de marcadores tumorales CA125 y HE4.



Figura 5. Muestras de sangre y reactivos requeridos por el ARCHITECT i2000SR para realizar las pruebas de determinación de marcadores específicos.

### **Anexo 3. Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN.**

#### **Sensibilidad.**

La sensibilidad de una prueba se define como la proporción de los individuos clasificados como positivos por el estándar de oro que se identifican correctamente por la prueba en estudio.

Se representa de la siguiente manera:

$$\text{Sensibilidad (S)} = \frac{\text{Verdaderos Positivos}}{\text{Verdaderos Positivos} + \text{Falsos Negativos}} \times 100$$

#### **Especificidad.**

Se refiere a la proporción de los individuos clasificados como negativos por el estándar de oro que se identifican correctamente por la prueba en estudio.

$$\text{Especificidad (E)} = \frac{\text{Verdaderos Negativos}}{\text{Verdaderos Negativos} + \text{Falsos Positivos}} \times 100$$



### **Valor predictivo positivo (VPP).**

Representa la probabilidad de que alguien con un resultado positivo en la prueba en estudio, tenga la característica de interés.

$$\text{Valor predictivo positivo} = \frac{\text{verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \times 100$$

### **Valor predictivo negativo (VPN).**

Este valor representa la probabilidad de que alguien con un resultado negativo en la prueba en estudio no tenga la característica de interés.

$$\text{Valor predictivo negativo} = \frac{\text{verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$$