

Universidad Autónoma de Chiriquí
Facultad de Ciencias Naturales y Exactas
Escuela de Tecnología Médica

Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano) como Biomarcador para el Cáncer de Ovario

Elaborado por:

Lariza E. Saldaña C.

4-783-577

Trabajo de graduación para
optar al título de Licenciado
en Tecnología Médica

Asesor:

Prof. Tamara Romero

Coasesores

Prof. Alexis Ureña

Prof. Eliecer del Cid

David, Chiriquí

República de Panamá

2022

Hoja de aprobación

“Esta tesis fue aprobada por la respectiva comisión de Tesis de la Escuela de Tecnología Médica, según los requerimientos de la Facultad de Ciencias Naturales y Exactas de la Universidad Autónoma de Chiriquí”

Prof. Tamara Romero

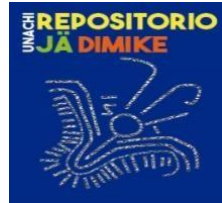
Directora de tesis

Prof. Alexis Ureña

Miembro del comité asesor

Prof. Eliecer DelCid

Miembro del comité asesor



AUTORIZACIÓN PARA LA INCORPORACIÓN DE TRABAJO AL REPOSITORIO JÄ DIMIKE DE LA UNACHI.

Yo, Lariza E Saldana C, con cédula de
identidad personal/ pasaporte 4-783-577, autorizo que mi
trabajo (tesis, trabajo de grado, monografía, artículo, video, conferencia, libro, imagen,
fotografía, audio, presentación u

otro), titulado Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de
La HE4 (Proteína 4 del Epididimo humano) como
biomarcador para el Cáncer de ovario

___, sea incorporado al Repositorio JÄ DIMIKE de la Universidad Autónoma de
Chiriquí, para fines educativos y no lucrativos, por lo que eximo de cualquier tipo de
responsabilidad a la UNACHI y al REPOSITORIO JÄ DIMIKE con respecto a violaciones
al Derecho de autor y propiedad intelectual, entre otras, y declaro que soy titular de los
derechos de la obra arriba descrita, por lo cual asumo personalmente cualquier
responsabilidad emanada de la publicación de la misma.

Firmo para constancia, hoy 24 de 1 de 20 22

Nombre: Lariza E Saldana C
Firma: Lariza Saldana
Cédula/Pasaporte: 4-783-577

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mis padres Rosa M. Caballero y Ricardo Saldaña, por creer en mí, apoyarme en este camino e incentivarme en seguir adelante y brindarme las herramientas para poder culminar esta hermosa carrera, servirme de guía y soporte para superar cada obstáculo.

Se lo dedico también a mis hermanas que siempre me ayudaron de múltiples maneras en el logro de esta meta y espero servir de guía para ellas a que se motiven a ser profesionales de éxito en el futuro, a seguir con los buenos valores y consejos que nos ha dado nuestros padres para ser personas de bien.

Este trabajo también está dedicado a Dios, por haberme dado la salud para lograr esta meta y darme la fortaleza para seguir adelante a pesar de las dificultades y los obstáculos que se pudieron presentar a lo largo del camino.

Ha sido un largo camino, pero siempre estuvieron ahí animándome y queriendo lo mejor para mí, haciendo sacrificios para que yo tenga un futuro mejor, a ustedes les dedico mis logros.

Agradecimientos

Primeramente, quiero agradecerle a Dios, por guiarme y darme la salud para poder llegar hasta donde estoy, al inicio se veía algo lejano, pero ahora estando aquí me siento orgullosa de tomar la decisión de estudiar esta hermosa carrera que, aunque no es fácil, vale la pena cada esfuerzo.

Agradezco a mis padres y mi familia por ser el apoyo y motivación para ser mejor persona y profesional, por inculcarme valores y ser un ejemplo para mí.

Agradezco cada una de las enseñanzas que obtuve en estos años, a cada uno de los profesores que de alguna u otra forma me dieron los conocimientos necesarios para cumplir mi meta en graduarme y ser una excelente profesional.

Agradezco cada uno de mis profesores por la paciencia y por los consejos que recibí para cumplir mi meta de manera satisfactoria, establecí lindos vínculos con muchos de ellos y sé que puedo contar con ellos cuando requiera de ayuda a lo largo de mi profesión.

Finalmente agradezco a la profesora Tamara Romero, por aceptar el compromiso de ser mi asesora de tesis, brindarme las ideas y guiarme en la elaboración objetiva y correcta de este proyecto, también agradezco a mis coasesores de tesis el profesor Eliecer del Cid y el profesor Alexis Ureña por el apoyo y servirme de guía para obtener conocimientos para mi futuro como profesional

ÍNDICE GENERAL

	Pág.
LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS.....	VI
LISTA DE TABLAS	VII
LISTA DE FIGURAS	VIII
LISTA DE CONCEPTOS	IX
RESUMEN	XI
CAPÍTULO I	
Marco introductorio	
1. Introducción.....	16
2. Objetivos	
2.1 Objetivos generales	18
2.2 Objetivos específicos.....	18
3. Alcances y limitaciones.....	19
5. Antecedentes.....	20
5.1 Definición del problema.....	21
CAPÍTULO II	
6. Marco teórico	
6.1 El cáncer.....	28
6.2 Epidemiología del cáncer de ovario.....	28
6.3 Proteína 4 del epidídimo humano.....	31
CAPÍTULO III	
7. Materiales y métodos	
7.1 Resultado de búsqueda y selección de documentos.....	33

CAPÍTULO IV

8. Tipos de universo de estudio especializado.....	35
8.1 Tipos de estudio.....	35
8.2 Análisis e interpretación de los resultados.....	37
Artículo 1.....	37
Artículo 2.....	41
Artículo 3.....	47
Artículo 4.....	50
Artículo 5.....	53
Artículo 6.....	55
Artículo 7.....	57
8.3 Ámbito, fuente y año de publicación.....	61
Universo.....	62

CAPÍTULO V

Consideraciones finales.....	64
Conclusiones.....	65

CAPÍTULO VI

Referencias bibliográficas.....	68
Anexos.....	73

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

CO: cáncer de ovario

COE: cáncer de ovario epitelial

HE4: sigla en inglés de la proteína epididimal humana 4

kDa: kilodalton

CA 125: antígeno del cáncer 125

ROMA: algoritmo del riesgo de malignidad ovárica

IS: índice de síntomas

PPV: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

ROC: sigla en inglés de curva característica de funcionamiento del receptor

CMIA: siglas en inglés de tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes

FIGO: siglas en inglés de Federación internacional de Ginecología y Obstetricia

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los tumores ováricos.....	31
Tabla 2. Clasificación por estadios del carcinoma de ovario según FIGO.....	32
Tabla 3. Universo de los estudios.....	39
Tabla 4. Factores de riesgo y protección del cáncer de ovario.....	86

LISTA DE FIGURAS

Estadificación del cáncer de ovario según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

Figuras 1. Estadio I.....	82
Figuras 2. Estadio II.....	83
Figuras 3. Estadio III.....	84
Figuras 4. Estadio IV.....	85

LISTA DE CONCEPTOS

- Screening: las pruebas de screening son un método utilizado para detectar la presencia de un daño o de riesgo en la salud de la población objetivo, presuntamente sana.
- Carcinoma: es un cáncer que comienza en las células que cubren el interior o exterior de un órgano del cuerpo.
- WFDC2: es un gen que codifica la proteína 4 del epidídimo humano.
- SLPI y elafin: son inhibidores de la proteasa de leucocitos secretores y tienen múltiples funciones importantes tanto en la homeostasis normal como en los sitios de inflamación. Estos incluyen actividad antiproteasa y antimicrobiana, así como la modulación de la respuesta a la estimulación de LPS (lipopolisacárido).
- BRCA 1 / BRCA 2: BRCA1 y BRCA2 son genes que inhiben los tumores malignos (cáncer) en los seres humanos. Cuando estos genes cambian (mutan), no inhiben los tumores como deberían. Así que las personas con mutaciones en estos genes corren un mayor riesgo de presentar cáncer.
- Portador: es una persona que lleva y es capaz de transmitir una mutación genética asociada a una enfermedad, y puede o no puede mostrar síntomas de la enfermedad.
- Mutación: es el cambio al azar en la secuencia de nucleótidos o en la organización del ADN de un ser vivo que produce una variación en las características de este y que no necesariamente se transmite a la descendencia.
- Índice ROMA: El algoritmo del riesgo de malignidad ovárica ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), permite clasificar a las pacientes en la categoría de alto o bajo riesgo de detectar cáncer de ovario durante la cirugía de la masa ovárica.

- Benigno: es un término polivalente, y se emplea con una denotación específica de término médico para describir una enfermedad que cursa de manera media no progresiva.
- Maligno: se refiere a la presencia de células cancerosas que tienen la capacidad de diseminarse a otros sitios en el cuerpo (hacer metástasis) o invadir y destruir tejidos cercanos (localmente).
- Cáncer limítrofe: Los tumores limítrofes de ovario son neoplasias con proliferación celular y atipia nuclear sin invasión al estroma, pero con capacidad de desarrollar implantes tumorales y de presentar recurrencias hasta 5 o más años después de su diagnóstico.
- Cáncer metastásico: es un cáncer que se ha propagado desde la parte del cuerpo donde comenzó (el sitio primario) a otras partes del cuerpo.
- Sensibilidad: es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en una prueba diagnóstica un resultado positivo.
- Especificidad: es la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba.
- Curva ROC: El análisis en base a curvas ROC (*receiver operating characteristic curve*) constituye un método estadístico para determinar la exactitud diagnóstica de tests que utilizan escalas continuas, siendo utilizadas con tres propósitos específicos: determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta, evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico, es decir, su capacidad de diferenciar sujetos sanos *versus* enfermos, y comparar la capacidad discriminativa de dos o más tests diagnósticos que expresan sus resultados como escalas continua.

RESUMEN

El cáncer de ovario es una de las principales causas de muerte ginecológica alrededor del mundo, en donde la falta de un método eficaz de detección promueve que esta patología avance a estadios en donde la eficacia del tratamiento se ve reducida, por ello se han hecho diversos estudios para determinar el método diagnóstico apropiado para detectar esta patología en estadios tempranos y así reducir la mortalidad causada por esta enfermedad.

Se han propuesto marcadores para la detección del cáncer de ovario como lo son el CA125 y HE4, en donde cada uno juega un papel fundamental en la detección del cáncer, el HE4 demostró ser un biomarcador sérico útil para el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial, principalmente el tumor seroso y mucinoso, demostrando ser específico para el cáncer de tipo epitelial, encontrándose niveles aumentados principalmente en este tipo de cáncer, así como también es importante recalcar que los niveles séricos se ven elevados principalmente en edades avanzadas, así como también en estadios avanzados del cáncer, en donde entre mayor sea la concentración sérica de este biomarcador mayor será el estadio del cáncer según FIGO y acorde a esto mayor será la probabilidad de muerte y progresión del cáncer.

El HE4 es un biomarcador selectivo para el cáncer de ovario de tipo maligno, en donde a diferencia del CA125 el HE4 no se eleva en la menstruación mientras que el CA125 si lo hace, demostrando que este biomarcador se eleva también en procesos ginecológicos benignos.

Se ha demostrado también que el CA125 se eleva en muchos tipos de cáncer sin discriminación de la localización y tipo de cáncer por lo cual al encontrarse concentraciones elevadas de este biomarcador en sangre no

indica necesariamente un proceso de malignidad ginecológica mientras que si el HE4 se observa elevado en sangre indica con mayor certeza procesos de malignidad de carácter ginecológico.

Este biomarcador demostró ser más sensible que otros biomarcadores como el CA125 especialmente en la detección del cáncer de ovario en estadio 1.

Finalmente, el HE4 demostró ser efectivo para el diagnóstico de cáncer de ovario epitelial, así como también en la evaluación pronóstica, progresión y riesgo de muerte en los pacientes con masas pélvicas.

Abstract

Ovarian cancer is one of the main causes of gynecological death around the world, where the lack of an effective detection method promotes that this pathology progresses to stages where the effectiveness of the treatment is reduced, for that reason various studies to determine the appropriate diagnostic method to detect this pathology in early stages and thus reduce the mortality caused by this disease.

Markers have been proposed for the detection of ovarian cancer such as CA125 and HE4, where each plays a fundamental role in the detection of cancer, HE4 proved to be a useful serum biomarker for the diagnosis of epithelial ovarian cancer, mainly the serous and mucinous tumor, proving to be specific for epithelial type cancer, finding increased levels mainly in this type of cancer, as well as it is important to emphasize that serum levels are elevated mainly in advanced ages, as well as in stages advanced cancer levels, where the higher the serum concentration of this biomarker, the higher the cancer stage according to FIGO and, accordingly, the greater the probability of death and cancer progression.

HE4 is a selective biomarker for malignant ovarian cancer, where unlike CA125, HE4 does not rise during menstruation while CA125 does, showing that this biomarker is also elevated in benign gynecological processes.

It has also been shown that CA125 is elevated in many types of cancer without discrimination of the location and type of cancer, therefore, when high concentrations of this biomarker are found in the blood, it does not necessarily indicate a process of gynecological malignancy, whereas if HE4 is observed elevated in blood indicates with greater certainty processes of malignancy of a gynecological nature.

This biomarker proved to be more sensitive than other biomarkers such as CA125, especially in the detection of stage 1 ovarian cancer.

Finally, HE4 proved to be effective for the diagnosis of epithelial ovarian cancer, as well as in the evaluation of prognosis, progression and risk of death in patients with pelvic masses.

CAPÍTULO I

MARCO INTRODUCTORIO

1. Introducción

El cáncer de ovario epitelial (COE) es una causa importante de mortalidad tanto en los Estados Unidos (EE. UU.) así como en todo el mundo, debido en gran parte a la alta proporción de casos que se presentan en una etapa tardía cuando la supervivencia es escasa. La detección temprana de COE, particularmente el subtipo seroso, es una estrategia prometedora para reducir la mortalidad. Sin embargo, la baja incidencia de cáncer de ovario hace que el desarrollo de una estrategia de detección adecuada y específica sea muy desafiante. (Menon, 2011).

Históricamente, el cáncer de ovario se ha considerado predominantemente una enfermedad asintomática. Durante los últimos 15 años, se han realizado numerosos estudios que han encontrado que la mayoría de las mujeres tienen una constelación y un patrón de síntomas que es algo exclusivo del cáncer de ovario. Los síntomas típicos del cáncer de ovario incluyen dolor, hinchazón, síntomas urinarios y alimenticios que son de reciente aparición. (Goff, 2017).

Los cánceres de ovario se clasifican ampliamente en células germinales, células del cordón estroma sexual y tipos de células epiteliales, donde el

cáncer de ovario epitelial constituye más del 95% de la enfermedad. (Muinao, 2018).

Para diferenciar las masas anexiales benignas de las malignas, se han considerado otros biomarcadores, por ejemplo, la Proteína 4 del Epidídimo Humano (HE4). Se ha descubierto que este marcador se sobreexpresa en cánceres de ovario serosos y endometrioides, y menos frecuentemente elevado en mujeres premenopáusicas con condiciones benignas en comparación con CA125. (Landolfo, 2020).

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

- Analizar la efectividad diagnóstica y pronóstica de la HE4 (proteína 4 del epidídimo humano) como biomarcador para el cáncer de ovario

2.2 Objetivos específicos

- Comparar la efectividad diagnóstica de la HE4 (proteína 4 del epidídimo humano) con otros marcadores.
- Identificar en qué tipo de cáncer de ovario la HE4 se encuentra más elevado.
- Conocer el funcionamiento de la HE4 (proteína 4 del epidídimo humano) para el pronóstico del cáncer de ovario.
- Mostrar la importancia del diagnóstico del cáncer de ovario con la HE4 (proteína del epidídimo humano).

3. Alcance del trabajo

- Mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario maligno y benigno
- Mujeres diagnosticadas con masa pélvica
- Mujeres pre y post menopáusicas

4. Limitaciones

- Mujeres menores de 18 años
- Mujeres con antecedentes de cáncer de ovario y cualquier tipo de cáncer
- Mujeres con tumores de ovario germinales y gonadales
- Mujeres que habían pasado por una cirugía pélvica dentro de 6 semanas previas
- Mujeres con enfermedad del hígado, pulmón u otros órganos importantes

5. ANTECEDENTES

A pesar del uso de la mayoría de los tratamientos modernos, el cáncer de ovario se caracteriza por tener los peores parámetros de supervivencia entre todas las neoplasias ginecológicas (Chudecka-Glaz, 2018)

El antígeno de cáncer 125 (CA125) es el biomarcador de diagnóstico más utilizado para el cáncer de ovario; sin embargo, carece de la precisión diagnóstica para detectar de manera confiable el cáncer de ovario en una etapa temprana. Ha habido un interés creciente en la proteína 4 del epidídimo humano (HE4) como un biomarcador sérico adicional para el cáncer de ovario. (Barr, 2021).

La proteína 4 del epidídimo humano (HE4) se usa a menudo como marcador tumoral para el diagnóstico y pronóstico de malignidad debido a su alta especificidad, la combinación con CA125 puede elevar la especificidad y el nivel de HE4 se asocia con el estadio tumoral. Además, muchos estudios demostraron que HE4 es eficaz para el diagnóstico y pronóstico de la malignidad pélvica ginecológica. (Zhang, 2020).

5.1 Definición del problema

El cáncer de ovario globalmente representa el 3% de los tumores en la mujer.

La elevada mortalidad del cáncer de ovario se explica por dos razones:

- La ausencia de síntomas específicos al inicio, lo que motiva que la mayoría de pacientes se presenten con enfermedad diseminada al diagnóstico (que es más difícil de curar), y
- La ausencia de métodos de detección precoz (screening) que sean eficaces y estén validadas. (campo, 2020).

La proteína 4 del epidídimo humano pertenece a la familia de las WFDC (seroproteínas ácidas nucleares de cuatro enlaces disulfuro), de las que se supone presentan características propias de los inhibidores de tripsina. Si bien los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductivo (incluyendo el ovárico) la expresan en bajas dosis, el tejido de cáncer ovárico produce altos niveles de HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano).

Las pacientes con cáncer de ovario presentan altos niveles séricos de HE4. Se espera que la HE4 sea de gran utilidad al evaluar el riesgo de padecer cáncer epitelial de ovario. Aunque se considera como el tumor ginecológico más letal, es curable si se lo detecta a tiempo y es tratado. El 70 - 75% de los carcinomas ováricos se detectan en una fase tardía. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la tasa de supervivencia alcanza el 94% si la enfermedad se diagnostica precozmente. Utilizado como único marcador, HE4 es el marcador tumoral más sensible para detectar el cáncer de ovario, especialmente de Estadío I, la fase asintomática de la enfermedad. La sensibilidad más alta (76.4%) con una especificidad del 95%, se obtuvo al combinar el test con el CA125. HE4 resulta ser también más sensible que CA125 en la detección precoz del cáncer de endometrio. La obtención de valores normales de CA125, pero

niveles elevados de HE4, sugiere la presencia de otro cáncer ovárico o de un cáncer de otro tipo, como es por ejemplo el de endometrio. La combinación de HE4 con marcadores como el CA125 contribuye en la distinción entre una congestión pélvica benigna o maligna en mujeres pre o menopáusicas. La combinación de ambos permite predecir con mayor precisión la malignidad que si se los utiliza por separado. (Drapkin, 2012). HE4 es un marcador tumoral en suero para cáncer de ovario, se identificó por primera vez como una transcripción expresada exclusivamente en el epidídimo distal. Como tal, HE4 se propuso inicialmente como un marcador específico para este tejido. El gen, también conocido como WFDC2, codifica una proteína de 13 kDa. Su forma glicosilada madura de 25 kDa consta de un solo péptido y dos dominios de proteína ácida del suero que contienen un "núcleo de cuatro disulfuros" compuesto por ocho residuos de cisteína. El gen se encuentra en el cromosoma humano 20q12-13.1, una región que incluye varios genes que codifican las proteínas del dominio WAP. Dos de los miembros mejor estudiados de la WAP familia de genes son SLPI y el afín. Ambos demuestran actividad antiproteínas. Se cree que las proteínas codificadas por estos genes también están involucradas en la defensa del huésped debido a su capacidad para unirse a lipopolisacáridos bacterianos. SLPI y elafin también comparten actividades antiinflamatorias. Su homología y perfil de transcripción comparable a SLPI y elafin condujeron a la hipótesis de que HE4 puede funcionar como una antiproteinasa dentro del tracto reproductivo masculino y, por lo tanto, puede tener una función importante en la maduración de los espermatozoides. Como tal, HE4 podría tener un papel en la inmunidad natural con actividad tanto antimicrobiana como antiinflamatoria. Aunque estas funciones permanecen sin confirmar, una variedad de estudios (RNA dot blots, transcripción inversa-PCR (RT-PCR) y análisis de Northern blot) demostraron que la expresión de HE4 podría no estar limitada al epidídimo humano. Además del sistema

reproductor masculino, HE4 se expresa en una variedad de tejidos humanos normales, incluidas las regiones del tracto respiratorio y la nasofaringe, así como en varias líneas de células tumorales. Schummer y sus colegas demostraron que HE4 El gen se sobreexpresó principalmente en pacientes con carcinomas de ovario. Este hallazgo fue posteriormente confirmado por varios estudios de perfiles de expresión génica. Estudios recientes también han demostrado que HE4 es relativamente específico de subtipo dentro del grupo de carcinomas epiteliales de ovario (EOC), con un patrón de expresión predominantemente limitado a las subclases serosas y endometrioides. Más específicamente, Drapkin et al. concluyó que el 93% de los EOC serosos y el 100% de los endometrioides expresaban HE4, mientras que solo el 50% y el 0% de los carcinomas de células claras y los tumores mucinosos eran positivos, respectivamente. Aunque los adenocarcinomas de pulmón y, en ocasiones, los carcinomas de células de transición de endometrio y páncreas de mama, endometrio y páncreas tenían una expresión de HE4 moderada o alta, los carcinomas serosos de ovario mostraron, en promedio, la expresión más alta. Estas observaciones llevaron a la propuesta de que, debido a su pequeño tamaño y naturaleza secretada, HE4 podría ser un buen marcador de suero candidato para este tipo de cáncer. En 2003, Hellstrom y sus colegas realizaron la primera medición de HE4 en suero de pacientes con carcinoma de ovario. Informaron que HE4 era positivo con menos frecuencia en enfermedades no malignas y, como tal, podría ser más útil que CA125. En consecuencia, en un umbral que clasificó correctamente 24 de 30 casos en etapa tardía (80% de sensibilidad), HE4 clasificó erróneamente solo 3 de 65 controles (95% de especificidad). Otros estudios demostraron que HE4 tenía la mayor sensibilidad (83%) como marcador único para la detección del cáncer de ovario, especialmente en el estadio I y en pacientes con una masa pélvica. En un estudio de 233 pacientes con masa pélvica, Moore y sus colegas

informaron que HE4 tenía una mayor sensibilidad que CA125 (72,9% vs. 43,3%) con una especificidad del 95% en 67 pacientes con COE [129]. A diferencia del CA125, HE4 no se vio influenciado por el estado menopáusico y, por lo tanto, pudo discriminar tumores benignos versus malignos en pacientes premenopáusicas (Montagnana, 2011).

Como se ha citado anteriormente el cáncer de ovario es la cuarta causa más frecuente del cáncer de ovario a nivel mundial, ya que en las primera etapas es muy poco detectable por la escasez o ausencia de síntomas específicos de esta patología lo cual proporciona que este se detecte comúnmente en etapas avanzadas, la detección de esta enfermedad es comúnmente diagnosticada por exámenes específicos como los citados anteriormente, uno de los métodos más innovadores es el uso de marcadores los cuales se analizan mediante exámenes de sangre de manera eficaz.

En esta ocasión ilustraremos sobre un biomarcador que se está utilizando actualmente en muchos laboratorios, la proteína 4 del epidídimo humano conocida como HE4 para la detección del cáncer de ovario la cual ha demostrado ser muy efectiva para la el diagnóstico y pronóstico de esta enfermedad.

Por ello analizaremos, justificaremos y responderemos el tema principal de este trabajo el cual es: “Efectividad diagnóstica y pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del epidídimo humano) como biomarcador para el cáncer de ovario”, así como también los niveles séricos de este biomarcador según la edad, etapa y progresión de la enfermedad y donde presenta mayor incidencia, además de otros puntos importantes del mismo.

CAPÍTULO II

6. MARCO TEÓRICO

6.1 El cáncer

El cáncer es una de las enfermedades que ocasiona un crecimiento descontrolado de las células de cualquier parte del cuerpo y puede propagarse.

El cáncer de ovario, como otros tumores malignos puede producirse por alteraciones genéticas que ocasionan el crecimiento y proliferación incontrolada de células, pero aún no se conoce el mecanismo que lo induce, e incluso, se ha denominado a esta enfermedad, el asesino silencioso, porque los síntomas se presentan en etapas avanzadas.

Dentro de las causas genéticas se encuentran las mutaciones del gen BRCA que involucra alrededor de 10% de los casos de cáncer de ovario, donde el BRCA1 / BRCA2 son mutaciones del gen supresor de tumores como la causa de cáncer de mama y síndrome de ovario hereditario, porque contienen la información para la producción de proteínas implicadas en la reparación del ADN y, por ende, del mantenimiento íntegro del genoma. En las familias con un historial de cáncer de ovario o de mama, las mutaciones BRCA son responsables de aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de ovario. El riesgo estimado de cáncer de ovario es del 39% en los portadores de mutaciones BRCA1 y del 17% en los portadores de mutaciones BRCA2.

El cáncer de ovario afecta a las mujeres de todas las edades, pero es comúnmente diagnosticado entre los 55 y los 64 años. Es más frecuentes en la menopausia ya que los ovarios dejan de producir ovocitos. La alta mortalidad de este tipo de cáncer se debe a un crecimiento asintomático del tumor; los síntomas, usualmente inespecíficos, suelen presentarse en etapas avanzadas, siendo los más comunes: dolor de espalda, fatiga, dolor/distensión abdominal, constipación o síntomas urinarios que se

presentan al menos 3 meses antes del diagnóstico. Factores de riesgo, tales como una disminución en la cantidad de embarazos y en el periodo de lactancia, y un aumento en la ligadura de trompas uterinas como forma de anticoncepción, han resultado en un incremento en la incidencia de este tipo de cáncer. En los últimos años se ha visto un aumento en la efectividad quimioterapéutica y la introducción de agentes basados en platino, así como cambios en prácticas quirúrgicas (Oviedo & Vanega, 2021).

Desde el punto de vista histopatológico, los tumores de ovario se clasifican en tres tipos: carcinomas epiteliales, tumores del estroma gonadal y tumores germinales. Pueden ser malignos, de malignidad intermedia (borderline) o benignos. Entre el 80 y el 90% de las neoplasias ováricas son carcinomas epiteliales que se producen por una transformación neoplásica del epitelio celómico y del estroma ovárico adyacente. El 75% de los tumores epiteliales son carcinomas de tipo seroso-papilar y en el 25% restante se engloban otros tipos de carcinomas: mucinoso (10%), endometriode (10%) y, con menor frecuencia, células claras, células transicionales (tumor de Brenner) e indiferenciados. También se describen tumores epiteliales mixtos en los que están presentes más de un subtipo histológico. Los carcinomas mucinosos tienden a permanecer más tiempo confinados al ovario que los seroso-papilares, y suelen presentar un tamaño mayor. Los carcinomas endometrioides tienen unas características histológicas que recuerdan al carcinoma de endometrio y pueden surgir de un foco de endometriosis.

Los carcinomas de células claras se diagnostican con un gran tamaño y confinados al ovario con más frecuencia que los seroso-papilares, aunque tienen un mayor riesgo de recaída que el resto de histologías. Como ya se indicó previamente, son los que se asocian con más frecuencia a un antecedente de endometriosis (Sánchez & Fernández, 2013).

6.2 Epidemiología del cáncer de ovario

Los tumores ováricos constituyen un grupo de neoplasias diversas, cuya epidemiología, histogénesis e historia natural varían en función de cuál sea su origen.

La supervivencia global del cáncer de ovario a los 5 años se sitúa en torno al 43,8%, y está directamente relacionada con el estadio en el momento del diagnóstico. En estadio I, la supervivencia es del 90%, y en los estadios III y IV, se reduce al 25%. En más del 70% de los casos, el cáncer de ovario se diagnostica en estadios avanzados (III, IV) (Vallespín, Padreny & Castillejo, 20

Tabla 1. Clasificación de los tumores ováricos

Clasificación de los tumores ováricos

Tipo de tumor	Subtipos
Tumor epitelial	- Benigno
	- Bordeline
	- Malignos
	- Seroso
	- Endometrioides
	- Mucinoso
	- De células claras
	- Indiferenciado
Tumor de células germinales	- Teratoma
	- Disgerminoma
	- De seno endodérmico
	- Coriocarcinoma
Tumor de las células estromales	- Benigno
	- Tecoma
	- Fibroma
	- Malignos
	- Células granulosas
	- Teca granulosa
- Células de Sertoli-Leyding	

(Datos obtenidos de Actualizaciones, El cáncer de ovario;2014).

Tabla 2. Clasificación por estadios del carcinoma de ovario según FIGO

Estadio I: limitado a ovario/s

IA: limitado a un ovario, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie y sin ascitis.

IB: afectación de ambos ovarios, con cápsula intacta, sin tumor en la superficie y sin ascitis

IC: tumor que afecta a uno o ambos ovarios, pero que se encuentra en la superficie, se ha producido rotura capsular o existe ascitis o lavado peritoneal con citología positiva

Estadio II: afectación de ovario/s y pelvis

IIA: extensión o metástasis en útero y/o trompa/s de Falopio

IIB: extensión a otros órganos pélvicos

IIC: extensión a la pelvis, con presencia de tumor en superficie ovárica, rotura de cápsula ovárica o citología positiva de la ascitis o lavado peritoneal

Estadio III: extensión al peritoneo extrapélvico, incluida la superficie hepática, epiplón, intestino delgado y/o ganglios retroperitoneales o inguinales

IIIA: afectación peritoneal microscópica, ganglios negativos

IIIB: afectación peritoneal macroscópica, pero con implantes < 2 cm, ganglios negativos.

IIIC: implantes peritoneales > 2 cm o afectación ganglionar retroperitoneal y/o inguinal

Estadio IV: metástasis a distancia. En caso de derrame pleural sólo se clasificará como estadio IV con citología positiva

(Datos obtenidos de Actualizaciones, El cáncer de ovario;2013)

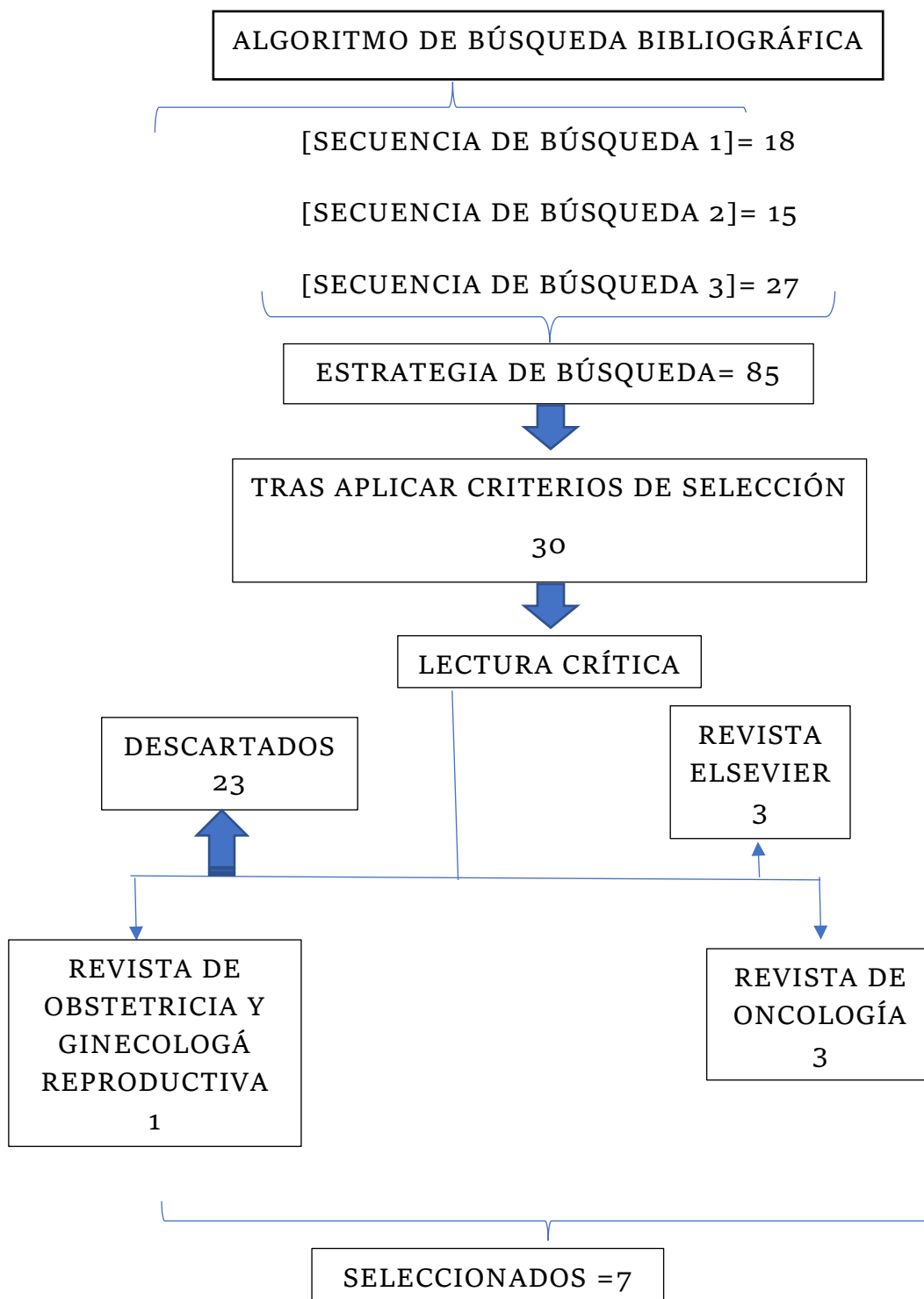
6.3 La proteína 4 del epidídimo humano (HE4)

La proteína HE4 (proteína 4 del epidídimo humano), que es la cuarta subfracción de la proteína epitelial humana, es una glicoproteína ampliamente utilizada como marcador tumoral en el cáncer de ovario. Está codificado por el gen WFDC2 en el 20th cromosoma. Se descubrió por primera vez en el epitelio del epidídimo y se reconoció como un inhibidor de la proteasa que contribuye a la maduración de la esperma. La expresión del gen WFDC2 se confirmó en el epitelio del órgano reproductor femenino, mama, epidídimo, conducto deferente, epitelio respiratorio, túbulos renales distales, intestino y glándulas salivales. La proteína HE4 se utiliza actualmente con éxito como marcador molecular del cáncer de ovario. Un estudio publicado en 2008 por Moore et al. demostró que tenía la mayor sensibilidad (72,9%) y especificidad (95%) de todas las proteínas probadas como marcadores de cáncer de ovario. Sólo se demostró una mayor sensibilidad al correlacionar HE4 con el marcador CA125. Actualmente, debido a los resultados favorables, la determinación de los niveles de proteína HE4 y CA125 en suero es la base del algoritmo ROMA (algoritmo de riesgo de malignidad ovárica) utilizado en el diagnóstico preoperatorio, que califica a las pacientes para un riesgo bajo o alto de malignidad del tumor ovárico. La concentración plasmática de HE4 también puede aumentar en patologías ginecológicas distintas del cáncer de ovario. La proteína HE4 puede resultar potencialmente útil en el pronóstico, así como en la evaluación del grado de diferenciación y progresión clínica y, por tanto, en la selección del tratamiento quirúrgico apropiado de este cáncer. (Brenk, Bodzek, Baliś, Barbachowska, Janosz & Olejek, 2019).

CAPÍTULO III

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1 Resultado de búsqueda y selección de documentos



CAPÍTULO IV

8. Tipos y universo de estudio especializado

A continuación, se mencionará la metodología para los estudios seleccionados su respectivo análisis y sus universos.

Cabe resaltar que los universos no es más que la población estudiada.

8.1 Tipos de estudios

Las investigaciones utilizadas como referencia para el estudio “Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano) como Biomarcador para el Cáncer de Ovario”

Tabla 3. universo de los estudios

<i>Antecedentes</i>	Universo
<i>Antecedente 1</i>	El estudio consistió en 218 mujeres con masa pélvica de un intervalo de edad entre 18 a 86 años
<i>Antecedente 2</i>	Se seleccionaron 373 pacientes que padecían cáncer de ovario en el Hospital e Instituto de Cáncer de la Universidad Médica de Tianjin desde julio de 2016 hasta julio de 2017.
<i>Antecedente 3</i>	Los sujetos del estudio incluyeron 277 mujeres con tumores de ovario diagnosticados clínicamente, incluidos tumores de ovario benignos y cánceres de ovario, ingresados en los Departamentos de Obstetricia y Ginecología, el Hospital Universitario de Hue y el Hospital Central de Hue desde enero de 2016 a noviembre de 2017.
<i>Antecedente 4</i>	Este estudio incluyó a pacientes (158) con cáncer de ovario epitelial (COE) en estadio 1 (n = 57) y pacientes con masas pélvicas benignas (n = 101).
<i>Antecedente 5</i>	El objetivo de esta revisión es evaluar el valor diagnóstico general de la medición de HE4 para el diagnóstico diferencial de masas ováricas y cáncer de ovario epitelial
<i>Antecedente 6</i>	Un total de 78 mujeres diagnosticadas con masa pélvica comprendía nuestra cohorte, cuarenta y cinco de ellas fueron diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial
<i>Antecedente 7</i>	136 mujeres recién diagnosticadas con OC de cualquier etapa FIGO

8.2 Análisis e interpretación de resultados

En este capítulo analizaremos los resultados de los estudios y artículos que guarden relevancia con nuestro tema “Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano) como Biomarcador para el Cáncer de Ovario”.

Artículo 1:

- Generalidades:

Este estudio fue realizado en Estados Unidos 2017 y tenía como título: “Combinando un índice de síntomas, CA125 y HE4 (detección triple) para detectar cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica”. Este estudio buscaba evaluar un algoritmo simple de CA125 y HE4 para predecir el cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica en donde preoperatoriamente, las mujeres completaron un SI y se les extrajeron marcadores de suero.

El estudio consistió en la evaluación de 218 mujeres en un intervalo de edad de 18 a 86 años, remitidas a una clínica de oncología ginecológica para la evaluación quirúrgica de una masa pélvica. Preoperatoriamente, las mujeres completaron un SI y se les extrajeron marcadores de suero. Los resultados se correlacionaron con la patología. Un cribado triple se consideró positivo si al menos 2 de los 3 marcadores eran anormales (SI positivo, $CA125 \geq 35$ U / mL, $HE4 \geq 140$ pmol / L).

- Resultados del estudio:

Los resultados obtenidos del estudio arrojaron que, de 218 mujeres en el estudio, 124 (56,9%) tenían enfermedad benigna, 66 (30,3%) tenían cáncer de ovario, 17 (7,8%) tenían tumores limítrofes y 11 (5,0%) tenían tumores

metastásicos. La mediana de edad de los participantes fue de 54 años (rango 18-86) de los cuales 148 (67,9%) eran posmenopáusicas.

Para las 66 mujeres con cáncer de ovario, el SI, CA125 y HE4 fueron positivos en 87,9%, 77,3% y 60,6% respectivamente.

El triple cribado fue positivo en 52 mujeres (78,8%) con cáncer de ovario. De las 112 mujeres con un IS positivo, 58 (52%) tenían cáncer de ovario.

El 2 de 3 más común entre los cánceres de ovario se encontraron SI y CA125 en 13 pacientes, seguidos de SI y HE4 en 4 mujeres. La combinación de CA125 y HE4 fue la menos común y solo 2 mujeres tuvieron 2 marcadores tumorales positivos sin síntomas. Para las mujeres con masas benignas, 9 (7,3%) tuvieron una prueba de detección triple positiva. Solo 1 mujer con una masa benigna tenía 3 marcadores positivos y 8 tenían 2 de 3 marcadores positivos (la combinación más común fue SI / CA125 en 4, SI / HE4 en 2 y CA 125 / HE4 en 2). De las 124 mujeres con una masa benigna, 53 (42,7%) tenían 1 marcador positivo; 29 (23,4%) SI positivo, 22 (17,7%) CA125 positivo y 2 (1,6%) HE4 positivo.

También se evaluaron varios cortes en las curvas del operador del receptor para CA125 y HE4. El corte de 35 U/I para CA125 tuvo buenas estadísticas de desempeño, pero para HE4, un corte de 70 pmol / L tuvo mejores características de desempeño (mucho mejor sensibilidad y solo un poco peor especificación) que un límite de 140 pmol/L.

Excluyendo los cánceres limítrofes y metastásicos, la sensibilidad de la pantalla triple fue del 79%; especificidad 91%, PPV 83% y VPN 89%.

- Análisis de resultados:

Los resultados del estudio revelaron que de 218 mujeres que participaron en el estudio 66 de ellas que equivalía el 30,3% del total de las mujeres estudiadas tenían cáncer de ovario epitelial y además el 67,9% de ellas eran posmenopáusicas. Demostrando así la incidencia en las mujeres posmenopáusicas.

Esto se determinó por la evaluación de 3 parámetros (SI, CA 125 y HE4) en donde las 66 mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial resultaron con estos parámetros positivos de la siguiente manera SI: 87,9%; CA 125: 77,3% y HE4:60,6%. Esto demuestra que cada uno de estos parámetros desempeña un valor significativo para diagnosticar cáncer de ovario, por tal motivo se empleó un triple cribado que comprende estos 3 parámetros para determinar el diagnóstico, luego de realizado resultó que, de las 66 mujeres con cáncer de ovario, 52 de ellas resultaron positivas al emplear el triple cribado, además de recalcar de las 112 mujeres con el SI positivo, 58 de ellas tenían cáncer de ovario epitelial.

Luego de analizar los resultados del triple cribado se observó que 13 pacientes dieron positivo al complementar el SI con el CA 125, 4 mujeres dieron positivo al complementar el SI con el HE4 y finalmente solo 2 mujeres resultaron positivas al complementar el CA 125 y el HE4, por lo cual se puede pensar que al implementar el análisis de CA 125 junto con el HE4 se obtendrá una mayor certeza en cuanto a detección precisa del cáncer de ovario epitelial.

Analizando las mujeres con masas benignas solo 1 mujer tenía los 3 marcadores positivos, por lo cual es importante resaltar que, de las 124 mujeres diagnosticadas con masas benignas, 53 de ellas tenían 1 solo marcador positivo; 29 con SI positivo, 22 con CA 125 positivo y 2 de ellas

con HE4 positivo, observando esto se puede argumentar que dentro de los 3 parámetros estudiados el HE4 es menos probable de detectar en un cáncer de ovario benigno

Observando los cortes en las curvas del operador del receptor para CA 125 y HE4, se determinó que para CA 125 el corte de 35U/I tuvo buenas estadísticas de desempeño y para HE 4 el corte de 70 pmol/L tuvo mejores características de desempeño al tener mayor sensibilidad que el CA 125.

Al realizar estadísticas predictivas de la pantalla triple se recogieron 4 resultados en donde se determinó que la misma tenía un 79% de sensibilidad; 91% de especificidad; 83 % PPV y 89% de VPN, estos respecto al cáncer de ovario diagnosticados (excluyendo los limítrofes y metastásicos).

- Conclusión:

Este estudio aporta datos importantes para esta investigación demostrando la utilidad diagnóstica del HE4 como marcador para la detección del cáncer de ovario, así como de otros parámetros para la detección del mismo, como se pudo explicar anteriormente la mayor incidencia del cáncer de ovario se la en mujeres posmenopáusicas encontrándose valores elevados de SI, CA 125 y HE4.

Al referirnos únicamente del HE4 se observó que el mismo era menos probable elevarse en mujeres con masas ováricas diagnosticadas como benignas a diferencia de las detectada como cáncer de ovario epitelial (maligno), así de esta manera se logró evidenciar mediante curvas ROC que además el HE4 tiene una mayor sensibilidad diagnóstica de cáncer que el CA125 ya que el CA125 también se eleva en cáncer de ovarios benignos

Artículo 2:

- Generalidades

Este estudio fue realizado en China 2018 y tenía como título: “Comparación de los índices CA125, HE4 y ROMA para el diagnóstico de cáncer de ovario”. Este estudio buscaba comparar el rendimiento de los niveles séricos de la proteína secretora 4 del epidídimo humano (HE4) y el antígeno del cáncer CA 125, así como el índice de ROMA en el diagnóstico de cáncer de ovario.

El estudio consistió en 373 pacientes que padecían cáncer de ovario en el hospital e Instituto de Cáncer de la Universidad Médica de Tianjin desde julio de 2016 hasta julio de 2017. Las pacientes se dividieron en grupo premenopáusico y grupo posmenopáusico. Según los resultados de los exámenes patológicos, los pacientes se dividieron en grupos malignos, benignos y limítrofes, que se dividieron a su vez en diferentes grupos de tipos patológicos. Se detectaron los niveles séricos de HE4 y CA125 en cada paciente y se analizó el índice ROMA. Se realizó un análisis de la curva ROC para comparar los rendimientos del CA125 sérico, el HE4 sérico y el índice ROMA en el diagnóstico de cáncer de ovario.

- Resultados del estudio

Para el análisis de este estudio se clasificaron los puntos más importantes de la investigación en:

- Información general:

Los resultados obtenidos del estudio arrojaron que, de 373 pacientes que participaron en el estudio se encontraron 175 casos diagnosticados con

tumor benigno, 181 casos con tumor maligno y 17 casos con tumor de ovario limítrofe. No se encontraron diferencias significativas en la edad entre los tres grupos. La proporción de pacientes posmenopáusicas en el grupo maligno fue significativamente mayor que la del grupo benigno o el grupo límite. El nivel medio más alto de HE4, CA125 y ROMA se encontró en el grupo maligno, seguido del grupo límite y el grupo benigno. Estos datos sugieren que los niveles séricos de CA125 y HE4, así como el índice de ROMA, se vieron afectados por el cáncer de ovario.

Al comparar los niveles séricos de CA125, HE4 y ROMA entre grupo se obtuvo que, de 373 mujeres estudiadas en el grupo premenopáusico habían 115 con tumor benigno, 10 con tumor limítrofe y 63 con tumor maligno; luego de las mujeres posmenopáusicas se detectaron 60 con tumor benigno, 7 con tumor limítrofe y 118 con tumor maligno.

- Comparación de los niveles séricos de CA125 y HE4 antes y después de la menopausia, y el índice ROMA entre los grupos

Los niveles séricos de CA125 y HE4 pre y post menopáusicos y el índice de ROMA fueron más altos en el grupo maligno que en el grupo límite y el grupo benigno. Además de eso, los niveles séricos de CA125 y HE4 pre y posmenopáusicos, y el índice de ROMA en el grupo límite fueron todos más altos que los del grupo benigno, pero solo se encontraron diferencias significativas entre esos grupos para el índice ROMA. Estos datos sugieren que los niveles séricos de CA125, HE4 y el índice ROMA aumentaron con el desarrollo de cáncer de ovario en pacientes pre y posmenopáusicas.

- Especificidad y sensibilidad de los niveles séricos de CA125 y HE4 e índice de ROMA en el diagnóstico de cáncer de ovario

En esta investigación solo se consideraron el grupo benigno y el grupo maligno, el nivel sérico HE4 >140 pmol/L, el nivel sérico CA125 >35 U/, mL,

el índice ROMA premenopáusico $> 11,4$ y el índice ROMA posmenopáusico $> 29,9$ se consideran de alto riesgo, de lo contrario, bajo riesgo. Antes de la menopausia, las sensibilidades CA125, HE4 y ROMA en el diagnóstico de cáncer de ovario eran 85,71%, 57,14% y 72,46%, respectivamente. Las especificidades fueron del 55, 65%, 100% y 79,13%, respectivamente. Después de la menopausia, las sensibilidades fueron 71, 19%, 88,14% y 87,29%, respectivamente y las especificidades fueron 85%, 100 y 91,67%, respectivamente. CA125 demostró una especificidad significativamente mayor, HE4 mostró una sensibilidad significativamente mayor y ROMA mostró una especificidad y sensibilidad significativamente más altas en el diagnóstico de cáncer de ovario posmenopáusico en comparación con el cáncer de ovario premenopáusico

- Análisis de la curva ROC con respecto a los valores de diagnóstico de los niveles séricos de CA125 y HE4, así como el índice ROMA para el cáncer de ovario

El análisis de la curva ROC se realizó para poder comparar los valores de diagnóstico de los niveles séricos de CA125 y HE4, y el índice de ROMA para el cáncer de ovario, en donde resultó que el área bajo la curva (AUC) de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,92, 0,88 y 0,93, respectivamente. En el AUC de ROMA y HE4 fue significativamente mayor que el de CA125. En pacientes premenopáusicas, el AUC de HE4 y CA125, así como el ROMA, fueron 0,88, 0,85 y 0,88, respectivamente. Las AUC de ROMA y HE4 fueron mayores que las de CA125, pero las diferencias no fueron significativas en las estadísticas. En pacientes posmenopáusicas, el AUC de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,93, 0,94 y 0,95, respectivamente. Esos datos sugieren que el rendimiento general de ROMA y HE4 es mejor que el de CA125.

- Niveles séricos de HE4 y CA125, así como ROMA de pacientes que tienen diferentes tipos patológicos

Los pacientes se dividieron además en diferentes subgrupos de tipo patológico, incluido el grupo de cáncer de ovario seroso, el grupo de cáncer de ovario mucinoso, el grupo de carcinoma endometriode, el grupo de cáncer de ovario de células claras y otro grupo de cáncer de ovario, los niveles séricos de Ca125, HE4 y ROMA fueron más altos en todos los grupos malignos que en los grupos benignos. Estos datos indicaron que HE4 y Ca125, así como ROMA, están relacionados con el desarrollo de todos los tipos de cáncer de ovario.

- Comparación de las curvas ROC de HE4 y CA125, así como índice ROMA de pacientes con diferentes tipos patológicos

Para pacientes con cáncer de ovario seroso, el AUC de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,99, 0,96 y 0,99. Se encontró una diferencia significativa entre CA125 y ROMA, para los pacientes con cáncer de ovario mucinoso, el AUC de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,77, 0,74 y 0,71. El AUC de CA125 y HE4 fue mayor que el de ROMA, pero no se encontraron diferencias significativas entre ellos. En pacientes con carcinoma endometriode, el AUC de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,87, 0,83 y 0,89. El AUC de ROMA era mayor que el de CA125, pero no se encontraron diferencias significativas entre ellos. Para las pacientes con cáncer de ovario de células claras, el AUC de HE4, CA125 y ROMA fueron 0,71, 0,73 y 0,72. No hubo diferencias significativas entre ellos. La tasa de falsos positivos de CA125 y HE4 fue 34,28% y 12,7% respectivamente y la tasa de falsos negativos de CA125 y HE4 fue 0% y 33,7%. Esos datos sugieren que los rendimientos de HE4, CA125 y ROMA fueron diferentes durante el diagnóstico de diferentes tipos de cáncer de ovario.

- Análisis de resultados

Luego de realizado este estudio se encontraron 175 pacientes con tumor benigno, 180 con tumor maligno y 17 con tumor de ovario limítrofe, observando la mayor incidencia de cáncer de ovario maligno en las mujeres posmenopáusicas, esto se vio reflejado por el aumento de los niveles séricos de los 3 marcadores (CA125, HE4 y ROMA), en diferentes proporciones.

Es importante señalar que el mayor aumento de estos marcadores se vio reflejado en el tumor de ovario maligno, seguido del limítrofe y finalmente en el tumor de ovario benigno, concluyendo de esta manera que el aumento sérico de estos marcadores es proporcional a la evolución o avance del cáncer.

Al evaluar la sensibilidad y la especificidad de los marcadores dependiendo del estado menopáusico del paciente se puede concluir que, para la detección del cáncer de ovario maligno, el CA125 es el más específico, el HE4 es más sensible y ROMA es sensible y específico para la detección del mismo.

Luego de evaluar las curvas ROC de los 3 marcadores se determinó que, para el caso del cáncer de ovario seroso, mucinoso y de las células claras el HE4 fue el mejor marcador de detección, finalmente para el cáncer de ovario endometriode ROMA fue mejor marcador de detección.

- Conclusión

Este estudio aporta datos importantes para esta investigación demostrando la efectividad del HE4 como marcador para el cáncer de ovario ya que al clasificarse las pacientes según el estado de menopausia en pre y pos menopáusicas se brinda una idea de la incidencia de este cáncer, al tener 3

marcadores diferentes cada uno demostró ser más sensible o específico respecto a los demás dependiendo del grado de malignidad, así en el caso de los tumores de ovario benignos se mostró un aumento de los niveles séricos de estos marcadores, pero aumentaron mucho más al pasar de benignos a limítrofes y finalmente a los malignos, reflejando los mayores aumentos en los tumores malignos de ovario en mujeres posmenopáusicas, así como también demostró que el HE4 es un marcador muy específico y confiable para la detección de cáncer de ovario.

Artículo 3

- Generalidades

Este estudio realizado en Vietnam 2018 y tenía como título: “Corte estándar y valores óptimos séricos de ca-125, HE4 y ROMA en la predicción preoperatoria de cáncer de ovario en Vietnam”. Este estudio buscaba: Evaluar la validez del suero CA-125, la proteína 4 del epidídimo humano (HE4) y el algoritmo de riesgo de malignidad (ROMA) en el punto de corte estándar y valores óptimos, en la predicción preoperatoria del carcinoma epitelial de ovario (COE) en Vietnam.

El estudio consistió en 277 mujeres con tumores de ovario diagnosticados clínicamente, incluidos tumores de ovario benignos y cánceres de ovario, ingresados en los Departamentos de Obstetricia y Ginecología, el Hospital Universitario de Hue y el Hospital Central de Hue desde enero de 2016 a noviembre de 2017. Se entrevistó a los pacientes para conocer las características demográficas y los antecedentes, y luego se les realizó un examen ginecológico y una ecografía pélvica para evaluar los tumores, y se obtuvo suero para las mediciones de CA125 y HE4 utilizando el inmunoensayo del sistema Elecsys 2010 y el sistema ARCHITECT i1000SR respectivamente. El valor del CA125 fue de 35 U / ml. Los valores para HE4 para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas fueron > 70 pmol/ L > 140 pmol / L, respectivamente. Los valores para ROMA $\geq 25,3\%$ o $< 25,3\%$ se consideran de alto riesgo y bajo riesgo respectivamente.

- Resultados del estudio

Entre los 277 pacientes incluidos en el estudio, 247 (89,2%) fueron diagnosticados de tumores benignos de ovario y 30 (10,8%) fueron diagnosticados de COE.

En cuanto a las diferencias en edad y estado menopáusico fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, en el grupo de cáncer, el 63,3% de las pacientes eran mayores de 50 años y el 56,7% de las pacientes ya eran menopáusicas.

Los valores medio de HE4, CA125 y ROMA del grupo de cáncer fueron estadísticamente más altos que los del grupo de tumores benignos. El valor mediano de HE4 en el grupo EOC fue 90,00 pmol/L, que fue estadísticamente superior al valor del grupo de tumores benignos a 38,50 pmol/L. El valor mediano de CA125 del grupo EOC fue 214,20 U/mL, significativamente más alto que el valor del grupo de tumores benignos a 17,45 U/mL. El valor de la mediana de ROMA en el grupo de tumores benignos fue de 4,47 % y del grupo de COE fue de 55,20%; la diferencia fue estadísticamente significativa.

Al revisar los resultados de CA 125, HE4 y ROMA para el diagnóstico preoperatorio de cáncer de ovario en el punto de corte estándar y óptimo, se observó que el área bajo la curva (AUC) fue de 0,894, teniendo una sensibilidad de 80,0% y una especificidad de 91,5%.

Posteriormente en el caso de las mujeres premenopáusicas para HE4 el AUC fue de 0,835 con un corte óptimo de 55,4pmol/L, obteniendo una sensibilidad de 76,9% y una especificidad de 94%, el mismo marcador (HE4) para las mujeres posmenopáusicas el AUC fue de 0,894 con un corte óptimo de 59,3% obtuvo una sensibilidad de 76,5% y una especificidad de 86,7%.

En el caso del corte estándar para HE4 en las mujeres premenopáusicas (140 pmol/L) la sensibilidad fue de 61,5% y 98,2%; para el caso de las mujeres posmenopáusicas HE4 obtuvo una sensibilidad de 41,2% y una especificidad de 96,7%.

- Análisis de resultados

Luego de realizado este estudio se encontraron 247 mujeres con tumor benigno y 30 mujeres con cáncer de ovario epitelial, encontrándose que la mayoría de las mujeres con cáncer de ovario eran mayores de 50 años. Se encontraron niveles elevados de los 3 marcadores en las mujeres con EOC.

Se determinó el valor medio del HE4 en EOC y fue mayor que en el tumor benigno demostrando así que este marcador aumenta considerablemente en los tipos de cáncer maligno que en los benignos.

Se obtuvo además un AUC mayor en el caso del HE4 para el cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas, con respecto a las premenopáusicas.

Finalmente se demostró que HE4 es mucho más específico para la detección del cáncer de ovario maligno y en mujeres posmenopáusicas.

- Conclusión

Al evaluar la validez de los sueros CA125, HE4 y ROMA, se determinó para HE4 la mayor cantidad de positivos para cáncer de ovario epitelial resultaron en pacientes mayores 55 años o posmenopáusicas, así como también se observó que este marcador posee un alto valor específico al elevarse principalmente en los tumores malignos, es importante mencionar que en el caso del CA125 se ha comprobado que este marcador no es exclusivo para el cáncer maligno, ya que puede elevarse también en tumores benignos, no discriminando el tipo de tumor, así como también el lugar del mismo, ya que se ha establecido que se eleva también en enfermedades benignas como: embarazo, endometriosis, pancreatitis, menstruación etc. y no así el HE4.

Artículo 4

- Generalidades

Este estudio fue realizado en Australia 2013 y tenía como título “Diferenciar el cáncer de ovario epitelial en estadio 1 de los tumores de ovario benignos mediante una combinación de marcadores tumorales HE4, CA125 y CEA y la edad del paciente”. Este estudio buscaba evaluar la presencia de una posible enfermedad maligna en mujeres con masas ováricas por medio de imágenes médicas y marcadores de suero. Este estudio considera el papel del antígeno sérico de la Proteína 4 del epidídimo humano (HE4) en combinación con otros marcadores séricos para estimar con mayor eficacia el riesgo de malignidad en pacientes con masas pélvicas aisladas.

Este estudio consistió en la evaluación de bioespecímenes de 158 mujeres mayores de 25 años las cuales se sometieron a cirugía por una masa pélvica aislada se midieron las concentraciones séricas de HE4 mediante inmunoensayo de dos pasos para la determinación cuantitativa del antígeno HE4 en suero humano utilizando tecnología de inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (CMIA).

- Resultados del estudio

Este estudio incluyó a pacientes con COE en estadio 1 (n=57) y pacientes con masas pélvicas benignas (n=101). Un total de 85 pacientes eran posmenopáusicas.

En cuanto al estrato de riesgo para malignidad de ovario por biomarcadores y ROMA se clasificó como bajo y alto riesgo de malignidad ovárica, en donde para el bajo riesgo de malignidad en HE4 (HE4=74,2 pmol/L), en el caso de tumor benigno este se detectó en 66 pacientes, para el tumor maligno se detectó en 17 pacientes, para CA125 (35 U/mL) se detectó para el tumor de

ovario benigno 51 pacientes, para el tumor maligno 15 pacientes y finalmente para ROMA se detectaron 39 pacientes con tumor benigno y 13 pacientes con tumor maligno.

En el caso de alto riesgo de malignidad ovárica en HE4 ($HE4 \geq 74,2$ pmol/L) se registró 32 pacientes con tumor benigno y 40 pacientes con tumor maligno, para CA125 ($CA125 \geq 35$ U/mL), se detectó 50 pacientes con tumor benigno y 42 pacientes con tumor maligno, finalmente para ROMA se detectaron 62 pacientes para el tumor benigno y 44 pacientes para el tumor maligno.

- Análisis de resultados

En este estudio se detectaron 57 pacientes con COE en estadio 1 y 101 pacientes con masas benignas, en donde se destaca que del total 85 mujeres eran posmenopáusicas, demostrando así que la mayor incidencia de enfermedad ginecológica ese da en este periodo.

Analizando el estrato de riesgo para malignidad ovárica por biomarcadores y ROMA, en el riesgo bajo se destaca que para el caso de malignidad el biomarcador HE4 detectó más casos que los demás biomarcadores y en alto riesgo de malignidad HE4 detectó menos casos de malignidad, pero también detectó menos casos benignos.

- Conclusión

Para la detección del cáncer de ovario el HE4 se utiliza comúnmente en conjunto con CA125 y ROMA, el cual muestra un valor diagnóstico eficiente al estratificar la malignidad del tumor entre bajo y alto riesgo para así brindar una tratamiento efectivo y destinado directamente dependiendo de

la progresión y tipo de cáncer ya sea benigno o maligno, también se puede considerar que el HE4 es un biomarcador que se eleva principalmente en el caso de una masa ovárica con significancia maligna, no así en el caso del CA125 el cual es común elevarse en distintas patologías no específicamente ginecológicas o malignas.

Artículo 5

- Generalidades del estudio

Este estudio fue realizado en Italia 2015 y tenía como título: “HE4 en el diagnóstico diferencial de masas ováricas”. Este estudio buscaba evaluar el valor diagnóstico general de la medición de HE4 para masas ováricas y cáncer de ovario, para ello se hicieron mediciones analíticas y luego se registraron los resultados.

- Resultados del estudio

En este estudio se evaluó el diagnóstico diferencial de masas ováricas mediante métodos analíticos que posteriormente se reflejaron en una tabla, en la tabla se muestra los datos obtenidos de este estudio en donde se dividió en mujeres pre y posmenopáusicas para el CA125 y HE4 según el índice de positividad, evaluándolo en cuanto a 4 padecimientos de carácter benigno como: quiste de ovario, tumores de células germinales, endometriosis y menstruación, en donde en cuanto a el CA125 para mujeres pre menopáusicas para quiste de ovario fue de 15%, para los tumores de células germinales fue de 19%, la endometriosis fue de 72% y para la menstruación estuvo elevado, en cuanto a las mujeres posmenopáusicas para este marcador se encontró para el primer padecimiento un 13%, para el segundo padecimiento 25%, para el tercer padecimiento 18% y para el cuarto padecimiento no se elevó este marcador.

En cuanto al HE4 para las mujeres pre menopáusicas para el primer padecimiento se registró el 6%, para el segundo padecimiento 2%, para el tercero 3% y para el cuarto padecimiento fue de 13%; finalmente para el caso de este marcador para mujeres posmenopáusicas en el primer

padecimiento se registró un 13%, en el segundo no se elevó, en el tercero 14% y el ultimo no se elevó.

- Análisis de resultados

Se puede observar que en el caso de las enfermedades benignas en cuanto a comparar el CA125 y el HE4 pre y posmenopáusico, el CA125 es un marcador que se ve elevado en casos de enfermedad benigna con mayor incidencia que el HE4.

En términos generales la CA125 se eleva frecuentemente en enfermedades benignas mientras que el HE4 en este caso se mantiene en niveles bajos a diferencia del CA125, en el caso de la menstruación el CA125 se encuentra elevado mientras que el HE4 no se eleva en este caso, al aumentar la edad el HE4 se ve elevado en las mujeres posmenopáusicas en caso de endometriosis, así como en el cáncer de ovario.

- Conclusión

Este estudio demostró que al comparar el CA125 y HE4 en cuanto a las enfermedades ginecológicas benignas el HE4 se mantiene en niveles menos detectables que el CA125, es decir si se eleva el CA125 en un análisis no necesariamente significa que sea por un proceso ginecológico maligno, mientras que el HE4 sería mucho más probable que si se eleva en grandes cantidades sea por una enfermedad maligna.

Artículo 6

- Generalidades

Este estudio fue realizado en la República de Corea 2011 y tenía como título “Importancia pronóstica de la proteína 4 del epidídimo humano en el cáncer de ovario epitelial”. Este estudio tenía como propósito evaluar la proteína 4 del epidídimo humano en suero como pronóstico significativo para el cáncer de ovario epitelial.

Este estudio consistió en la evaluación de 78 mujeres diagnosticadas con una masa pélvica, en donde se extrajo muestras de sangre y posteriormente se analizaron los niveles séricos de HE4 y CA125.

El nivel sérico de HE4 como igual o inferior a 70 pM y el nivel sérico de CA125 se definió igual o inferior a 35 U/mL se consideraba normal.

- Resultados del estudio

En general 78 pacientes fueron elegibles para el análisis; 45 con EOC, 21 con tumor de ovario benigno y 12 con ovario normal. De los pacientes con COE, allí fueron 37 (82,2%) tumores serosos, 4 tumores mucinoso y 3 tumores de células claras. En los pacientes con COE, 1 fue diagnosticado con enfermedad quirúrgica en estadio IA FIGO, 9 con enfermedad en estadio IC, 34 (76%) con enfermedad en estadio IIIC y 1 con enfermedad en estadio IV. El número de pacientes con tumor de grado 1 de EOC fue de 12. Hubo 12 y 21 casos con tumor de grado 2 y 3, respectivamente.

Los niveles séricos de HE4 fueron significativamente mayores en pacientes con un estadio avanzado en comparación con la etapa más baja en EOC (232 pM vs 39 pM). El valor de HE4 en el tipo seroso fue mayor que en el tipo

mucinoso o de células claras (232 pM, 36 pM y 44 pM, respectivamente). Los CA125 séricos fueron niveles de significativamente mayores en pacientes con estadio y grado avanzado tumoral más alto en comparación con las etapa y grado EOC.

- Análisis de resultados

Al evaluar 78 pacientes con presencia de masa pélvica se diagnosticaron 45 de ellos con cáncer de ovario, entre los pacientes con COE la edad media fue de 51,1 años, evidenciando la mayor incidencia de cáncer en edades avanzadas. De los COE el seroso fue el más común diagnosticado, también se encontró que la mayoría de los cánceres diagnosticados estaban en etapa 3.

Según el tipo de célula la mayor prevalencia de COE es de tipo seroso y de las células claras, estos dos tipos de cáncer son los que constituyen mas del 85 % de los cánceres de ovario a nivel mundial y comprende el carcinoma epitelial incluidos los tumores endometrioides.

Los niveles de HE4 fueron significativamente mayores en pacientes con un estado avanzado en comparación con la etapa más baja en EOC.

- Conclusión

El HE4 tiene una gran importancia como biomarcador específico para el cáncer de ovario epitelial ya que a⁶⁴ siderarse que la mayor incidencia de COE se presenta en el epitelio seroso, mucinoso, endometrioides y mixto, este estudio demostró que este biomarcador tiene la capacidad de detectar principalmente este tipo específico de cáncer en un estado avanzado de la enfermedad y de igual manera en edades avanzadas, en comparación a otros biomarcadores como el caso del CA125.

Artículo 7

- Generalidades

Este estudio fue realizado en Canadá 2012, con el título “La proteína 4 del epidídimo humano (HE4) y el pronóstico de cáncer de ovario”. Este estudio buscaba evaluar si los niveles plasmáticos de HE4 preoperatorios podrían predecir la aparición de muerte y la progresión de mujeres con cáncer de ovario.

Este estudio incluyó a 136 mujeres recién diagnosticadas con CO de cualquier etapa FIGO en el hospital universitario, CHUQ-L’Hotel-Dieu de Québec, Canadá. El HE4 se midió utilizando el ensayo ARCHITECT HE4 de Abbott.

En cuanto a los niveles de los biomarcadores tenemos que consideraron dos categorías, baja (B394 pmol / L) y niveles altos (≥ 394 pmol / L), basado en el valor mediano de HE4 y niveles de CA-125 preoperatorios (≥ 546 U / M) como valor mediano vs (B546 U / mL).

- Resultados del estudio

En este estudio se incluyeron 136 mujeres que padecían de cáncer de ovario, en donde la edad media de estas pacientes fue de 61,9 años. En cuanto a la mayor cantidad de casos diagnosticados según la etapa FIGO fue en el estadio IIIc con 87 casos, seguido del estadio IV con 15 casos, posteriormente la estadio I con 14 casos, el estadio II con 12 casos y finalizando con el estadio IIIa-b con 8 casos, según la histología del cáncer la mayor incidencia del CO fue en el caso del tumor seroso con 98 casos, seguido del tumor de células claras y endometrioides con 13 casos cada uno

y finalmente en menor proporción otro tipo de tumor con 12 casos que no correspondían con los anteriormente mencionados.

En cuanto a los niveles basales de HE4 en plasma de acuerdo con factores pronósticos estándar en mujeres con cáncer de ovario tenemos que se determinaron una serie de factores como la edad de las pacientes, etapa del tumor según FIGO y la histología del tumor.

Estos factores se evaluaron según la mediana de los niveles séricos de HE4 registrados por las pacientes en pmol/L.

Iniciando con la edad de las pacientes, las pacientes con 50 años (20 pacientes) registraron una mediana de 182 pmol/L, las de 50-59 años (38 pacientes) registraron una mediana de 322 pmol/L, las de 60-69 años (41 pacientes) una mediana de 466 pmol/L y las mayores de 70 años (37 pacientes) registraron una mediana de 548 pmol/L; siguiendo con la etapa según FIGO tenemos que en el estadio I-II habían 26 pacientes que registraron una mediana de 167 pmol/L, en cuanto al estadio III-IV se registraron 110 pacientes con una mediana de 483 pmol/L; finalmente en cuanto a la histología del tumor se registró un total de 98 pacientes con tumor seroso de ovario con una mediana de 536 pmol/L y 38 pacientes padecían de otro tipo de tumor de ovario que no era de tipo seroso con una mediana de 159 pmol/L.

Los altos niveles plasmáticos de HE4 (≥ 394 pmol/L) preoperatorios fueron significativos y asociados con la mortalidad y la progresión de la enfermedad.

- Análisis de resultados

Según las características generales de este estudio de 136 mujeres diagnosticadas con CO, la mayoría de eran mayores de 60 años encontrándose la mayor cantidad de casos en la edad de 60-69 años de edad, demostrando así la mayor incidencia de CO en este grupo de edad, también se encontró que la mayoría de estas mujeres presentaban el estadio IIIc según la pasantía FIGO para CO y en cuanto a la histología estaba el tumor seroso como el más común encontrado en este grupo de mujeres.

De acuerdo a los niveles basales plasmáticos de HE4 para mujeres con CO, se determinó que los niveles séricos de este biomarcador aumentan conforme aumenta la edad, registrándose valores mucho más aumentados en mujeres mayores de 60 años o más que en menores, en donde las pacientes mayores de 70 años obtuvieron una mediana de 548 pmol/L y este fue el mayor nivel sérico registrado en este estudio según el factor (edad).

En cuanto a la pasantía FIGO, la mayor incidencia de CO se registró en estadios avanzados del cáncer como es el estadio III-IV con la mayoría de las pacientes y encontrándose respectivamente valores más elevados en el estadio I-II, en cuanto a la histología del tumor, se determinó la mayor proporción de cáncer de tipo seroso en comparación con otros tipos de CO.

- Conclusión

El HE4 se ha mostrado como un buen marcador para predecir y estratificar el cáncer de ovario, ya que en múltiples estudios se ha observado comportamientos similares en cuanto a edad o progresión de la enfermedad, así como en la etapa del tumor, ayudando así a determinar el tratamiento y la evolución de la misma.

El HE4 se encuentra comúnmente elevado en grandes cantidades en etapas avanzadas del CO, así como en personas mayores de 60 años como lo muestra este estudio, también mostro que los valores de HE4 en plasma mayores de 394 pmol/L eran indicativos de mayor riesgo de muerte y progresión de la enfermedad a comparación de niveles menores que este.

8.3 Ámbito, fuente, año de publicaciones.

- Antecedente 1: El ámbito de este estudio fue en Estados Unidos, realizado por Barbara A. Goff, Kathy Agnew , Moni Blazej Neradilek B, Heidi J. Gray , John B. Liao y Renata R. Urban en el año 2017.
- Antecedente 2: el ámbito de este estudio fue en China, realizado por Lei Zhang, Ying Chen y Ke Wang en el año 2018.
- Antecedente 3: el ámbito de este estudio fue en vietnam, realizado por Nguyen Vu Quoc Huy, Vo Van Khoa, Le Minh Tam, Truong Quang Vinh, Nguyen Sanh Tung, Cao Ngoc Thanh y Linus Chuang en el año 2018.
- Antecedente 4: en ámbito de este estudio fue en Australia, realizado por Srinivas Kondalsamy-Chennakesavan, Andreas Hackethal y David Bowtell en el año 2013.
- Antecedente 5: el ámbito de este estudio fue en Italia, realizado por Teresa Granato, María Grazia Porpora, Flavia Longo, Antonio Angeloni, Lucía Manganaro y Emanuela Anastasi en el año 2015.
- Antecedente 6: el ámbito de este estudio fue en Corea, realizado por Jiheum Paek a, San-Hui Lee a, Ga-Won Yima, Maria Lee a, Young-Jae KimB, Eun-Ji Nama, Sang-Wun Kima, Young-Tae Kim en el año 2011.
- Antecedente 7: el ámbito de este estudio fue en Canada, realizado por Dominique trudel Para, Bernard Têtu Para, Jean Gregoire D, Marie Plante D, Marie-Claude Renaud D, Dimcho Bachvarov Para, Pierre Douville Para y Isabelle Bairati en el año 2012.

8.4 Universo

Las investigaciones utilizadas en este estudio abarcan un universo basado en mujeres sanas, mujeres pre y post menopáusicas, además de mujeres con sospecha o no de cáncer de ovario.

CAPÍTULO V

9. CONSIDERACIONES FINALES

- La mejor prevención del cáncer de ovario es el control ginecológico, acudiendo a la atención hospitalaria si presenta molestias como la presencia de sangrado o secreción vaginal (en especial si ya ha pasado la menopausia) que no es normal para usted, dolor o presión en el área pélvica, dolor abdominal o de espalda y cambios en sus hábitos de ir al baño, como necesidad de orinar con mayor frecuencia o urgencia y/o estreñimiento.
- La creación de programas de detección para el cáncer ayuda a evitar la progresión de cáncer, en donde al ser detectados en etapas tempranas hay una gran probabilidad de que el tratamiento sea efectivo para disminuir la progresión de la enfermedad.
- Se debe complementar el estudio o evaluación del HE4 junto con CA125 y ROMA para obtener mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica.
- Se recomienda considerar siempre los factores de riesgo y factores de protección para el cáncer de ovario para estar alerta en caso de signos o síntomas de esta enfermedad.

10. Conclusiones

Al finalizar este trabajo de investigación denominado: “Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano) como Biomarcador para el Cáncer de Ovario” se llegó a las siguientes conclusiones:

- El HE4 es un biomarcador efectivo para la detección del cáncer de ovario comparado con CA125 ya que se ve elevado en grandes concentraciones en cáncer de ovario de tipo maligno y no en los benignos, en donde el CA125 se ha observado elevarse en cáncer sin discriminación del tipo de malignidad ovárica, siendo así el HE4 un biomarcador mucho más específico para el cáncer de ovario de tipo maligno.
- Este biomarcador (HE4) mostró un mayor diagnóstico clínico de cáncer de ovario epitelial, principalmente los tumores serosos y mucinosos, registrando valores elevados de este biomarcador en plasma elevados conforme aumenta la edad, en donde en mujeres posmenopáusicas se mostró una mayor incidencia que en mujeres premenopáusicas.
- Este biomarcador funciona como pronóstico de malignidad ovárica clasificando el COE como bajo o alto riesgo de malignidad, así como también servir como índice de muerte o progresión de la enfermedad.
- El HE4 no se ve elevado en condiciones como la menstruación y tumor de las células germinales mientras que CA125 si se suele elevar, lo cual nos proporciona una orientación para el diagnóstico clínico.
- Es importante señalar que el HE4 mostró una mayor incidencia en cuanto a detección de las etapas más avanzadas de la enfermedad según FIGO, demostrando que el aumento de los niveles séricos de

este biomarcador suele ser directamente proporcional al estadio de la enfermedad y la edad del paciente, ya que cuanto mayor sea la concentración de este biomarcador en suero, mayor será la etapa del cáncer y mayor será la probabilidad de muerte o que el cáncer progrese a etapas mayores.

- La proteína 4 del epidídimo humano demostró también poseer una mayor sensibilidad diagnóstica para el cáncer de ovario epitelial en estadio I.

CAPÍTULO VI

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Menon, U; Partridge, E & Moore, RG. 2011. Diseño de programas de detección temprana del cáncer de ovario. Obtenido del artículo de simposio
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0923753419388696>
- Goff, B; Agnew, K; Gray H & Urban, R. (2017) Combinando un índice de síntomas, CA125 y HE4 (detección triple) para detectar cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica, Elsevier
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825817312581>
- Landolfo, C; Achten, E; Baert, T & Froyman, W.(2020). Evaluación de biomarcadores de proteínas para el diagnóstico diferencial preoperatorio entre tumores de ovario benignos y malignos. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica, Elsevier
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2468784717302623>
- Muinao, T; Bourah, H & Pal, M. (2018). Firma del panel de múltiples biomarcadores como clave para el diagnóstico del cáncer de ovario. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica, Elsevier
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405844019364862>
- Barr, C; Funston, G; Mounce, L & Crosbie, E. (2021). Comparación de dos inmunoensayos para la medición de HE4 en suero para el cáncer de ovario. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica, Elsevier

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352551721000354>

- Zhang, Y. (2020). Valor pronóstico de la HE4 sérica en pacientes con carcinoma avanzado de ovario, trompas de Falopio y peritoneal. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica, Elsevier <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0301711520305236>
- Campo, J (2020). Cáncer de ovario. Recuperado el 23 de enero de 2020 en [https://seom.org/160-
Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%
%20Patolog%C3%ADas/C%C3%A1ncer%20de%20ovario](https://seom.org/160-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/C%C3%A1ncer%20de%20ovario)
- Drapkin R (2012). HE4 (proteína 4 del epidídimo humano). Recuperado el 27 de julio de 2012 en <http://www.cibic.com.ar/noticias/he4-proteina-4-del-epididimo-humano/>
- Oviedo, A & Vanega, G (2021). Cáncer de ovario. Obtenido de la revista médica Sinergia <https://www.revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/690/1251>
- Sánchez, A; Fernández, B ; Raposo, C & Castellanos. P (2013). Cáncer de Ovario. Obtenido de la revista de medicina, Enfermedades Oncológicas <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S113420721470742X>
- Winslow, T (2021). Tratamiento del cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio y primario de peritoneo. Obtenido de Instituto Nacional del Cáncer <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/pro/tratamiento-epitelial-ovario-pdq>

- A, Brenk; P, Bodzek; M Baliś; A, Barbachowska, I, Janosz & A, Olejek (2019). Utilidad de la proteína HE4 en la diferenciación de masas pélvicas en la mujer. Obtenido de la revista , Revisión de la menopausia <https://doi.org/10.5114/pm.2019.84154>
- C, Vallespina, J, Padrenya y M, Castillejo (2014). El cáncer de ovario. Obtenido de actualizaciones del grupo de trabajo sobre el cáncer del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona. España
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S113420721470742X>
- M. Montagnana, E. Danese, S. Giudici, M. Franchi, GC Guidi, M. Plebani, y G. Lippi (2011). HE4 EN EL CÁNCER DE OVARIO: DEL DESCUBRIMIENTO AL APLICACION CLINICA. Obtenido de avances de química clínica, vol. 55 revista de Oncología Ginecológica. Italia DOI: 10.1016 / B978-0-12-387042-1.00001-0
- Lei Zhang, Ying Chen, Ke Wang (2018). Comparación de los índices CA125, HE4 y ROMA para el diagnóstico de cáncer de ovario. Obtenido de la revista Elsevier <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147027218300746>
- Nguyen Vu Quoc Huya, Vo Van Khoa, Le Minh Tam, Truong Quang Vinh, Nguyen Sanh Tung, Cao Ngoc Thanh, Linus Chuang (2018). Corte estándar y óptimoff valores séricos de ca-125, HE4 y ROMA en la predicción preoperatoria de cáncer de ovario en Vietnam. Obtenido de informes de Oncología Ginecológica <https://doi.org/10.1016/j.gore.2018.07.002>
- Srinivas Kondalsamy-Chennakesavan, Andreas Hackethal y David Bowtell (2013). Diferenciar el cáncer de ovario epitelial en estadio 1

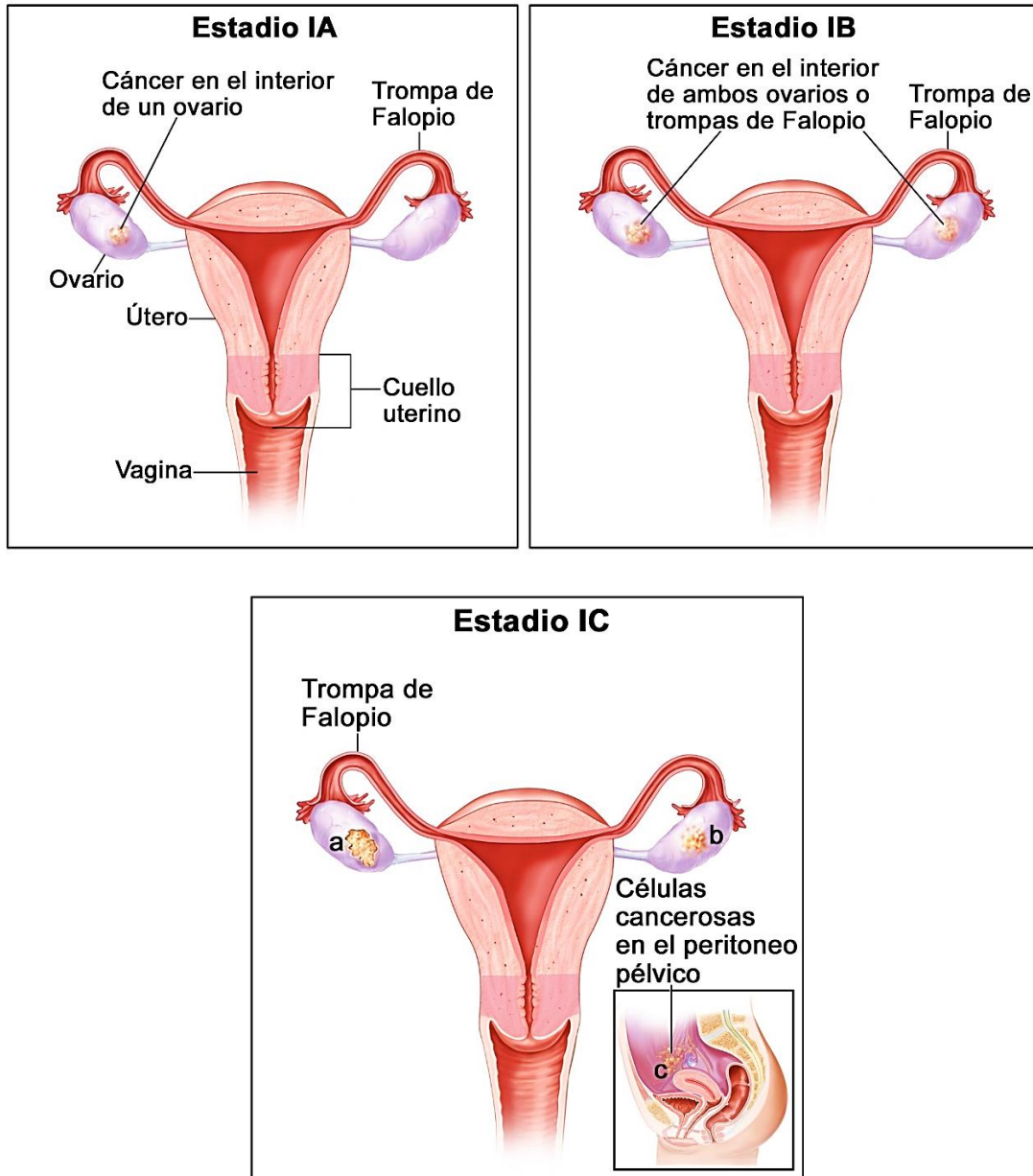
de los tumores de ovario benignos mediante una combinación de marcadores tumorales HE4, CA125 y CEA y la edad del paciente. Obtenido de la revista de Oncología Ginecológica Elsevier <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.03.001>

- Aleksandra Gentry-Maharaj, Matthew Burnell, doctorado; James Dilley, MRCOG; Andy Ryan, PhD; Chloe Karpinskyj, MSc; Richard Gunu, MSc; Susan Mallett, PhD; Jon Deeks, PhD; Stuart Campbell, Ian Jacobs, Sudha Sundar y Usha Menon (2015). HE4 en el diagnóstico diferencial de masas ováricas. Obtenido de la revista Elsevier <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.03.047>
- Teresa Granato, María Grazia Porpora, Flavia Longo, Antonio Angeloni, Lucía Manganaro y Emanuela Anastasi (2011). Importancia pronóstica de la proteína 4 del epidídimo humano en el cáncer de ovario epitelial. Obtenido de la revista de Oncología Obstetricia y biología reproductiva <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2011.05.021>
- Dominique trudel Para, Bernard Têtu Para, Jean Gregoire D, Marie Plante D, Marie-Claude Renaud D, Dimcho Bachvarov Para, Pierre Douville Para y Isabelle Bairati (2012). Proteína 4 del epidídimo humano (HE4) y pronóstico del cáncer de ovario

ANEXOS

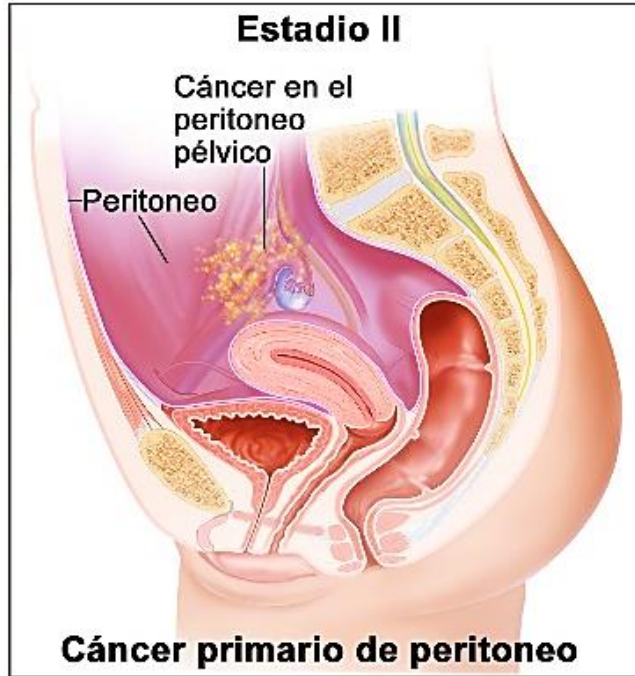
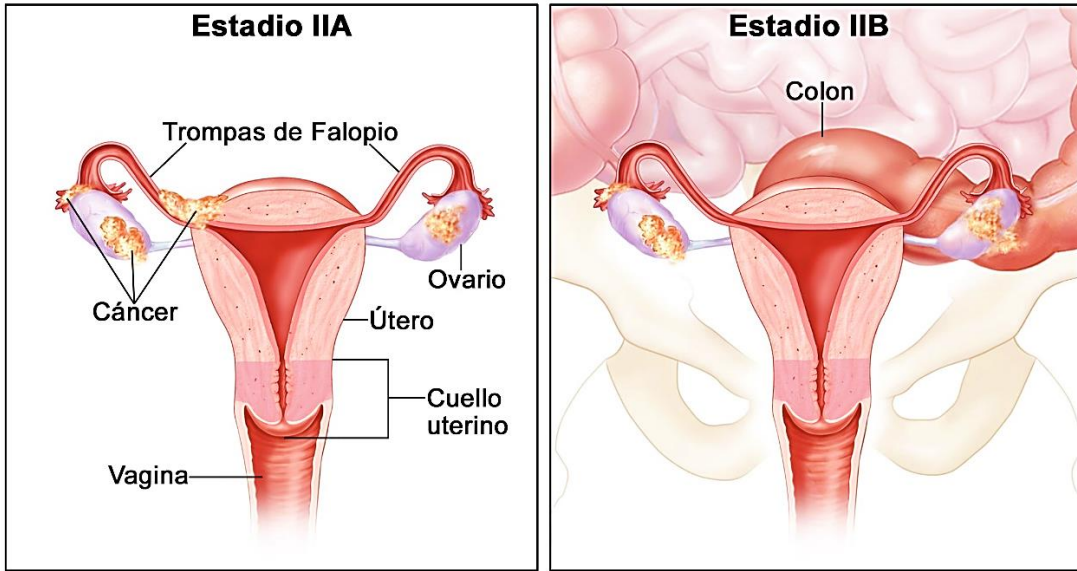
Estadificación del cáncer de ovario según la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

Estadio I



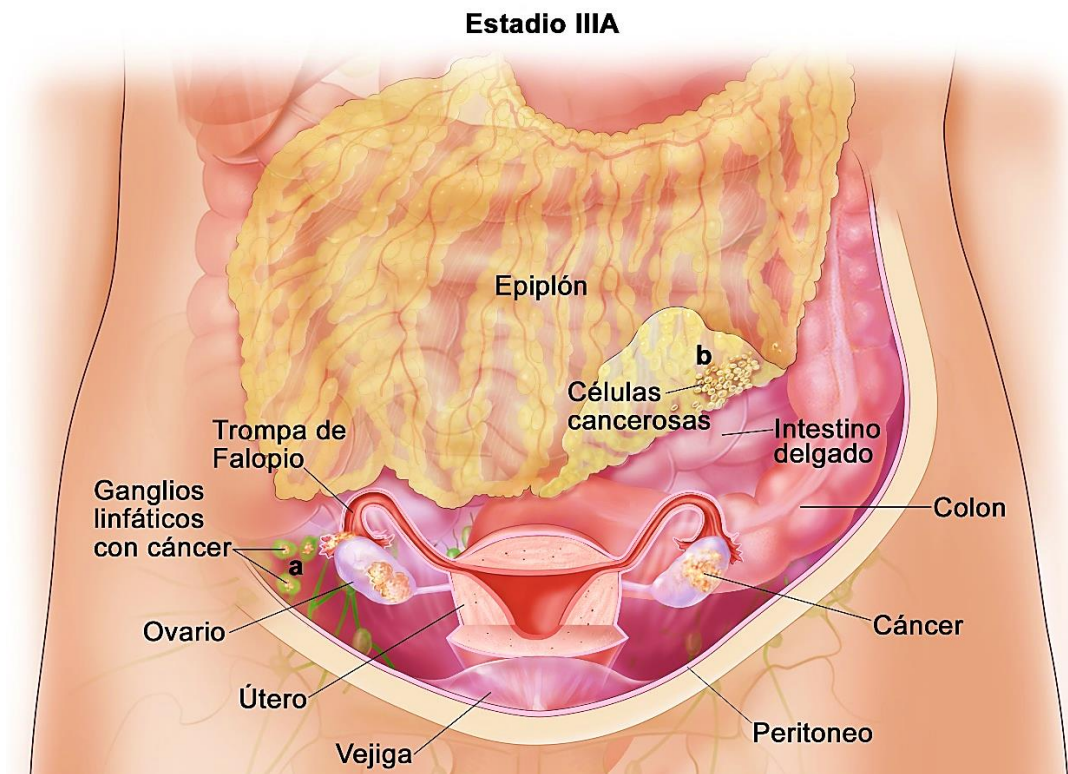
Figuras 1. Estadio I

Estadio II



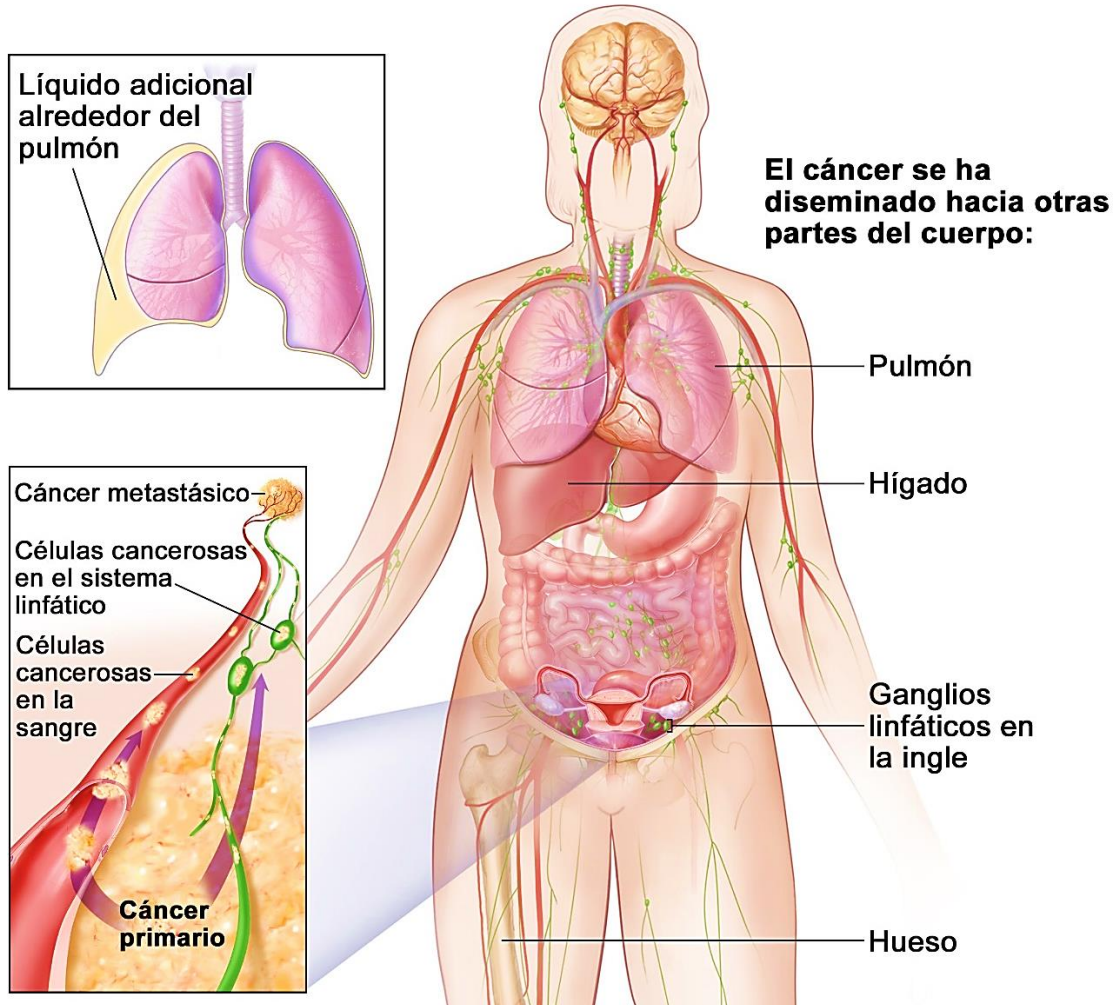
Figuras 2. Estadio II

Estadio III



Figuras 3. Estadio III

Cáncer epitelial de ovario, de trompas de Falopio y primario de peritoneo en estadio IV



Figuras 4. Estadio IV

(Obtenidas de Instituto Nacional del Cáncer NIH, 2021).

Tabla 4. Factores de riesgo y protección del cáncer de ovario

Factores de riesgo y protección del cáncer de ovario

Factores de riesgo

- Mutaciones genéticas (BRCA1, BRCA2)
- Síndrome de Lynch
- Historia familiar del cáncer de ovario
- Nuliparidad
- Primer embarazo después de los 35 años
- Menarquia precoz < 12 años y menopausia tardía > 52 años
- Tratamiento hormonal sustitutivo
- Síndrome de ovario poliquístico
- Endometriosis
- Tabaco

Factores de protección

- Multiparidad
- Primer embarazo antes de los 25 años
- Anticonceptivos orales
- Histerectomía

(Datos obtenidos de Actualizaciones, El cáncer de ovario;2014)