



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v6i3.1400>

Ciencias de la salud

Artículo de revisión

Marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario: caso de estudio

Tumor markers in the diagnosis of epithelial ovarian cancer: a case study

Marcadores tumorais no diagnóstico do câncer epitelial de ovário: um estudo de caso

María Regina Mendieta-Díaz ^I
reginamendieta1116@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9061-6703>

Abel David Giler-Sarmiento ^{III}
abelgilersarmiento@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7538-1333>

Luis Alberto Malla-Valdiviezo ^{II}
dr.mallaginecologo@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8631-8348>

Juan Bosco Solórzano-Rosado ^{IV}
juan24bosco@hotmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6040-0661>

Correspondencia: reginamendieta1116@gmail.com

***Recibido:** 20 de julio de 2020 ***Aceptado:** 20 de agosto de 2020 * **Publicado:** 07 de septiembre de 2020

- I. Posgradista de O-G, Hospital “Alfredo G. Paulson, Medica Cirujana, Guayaquil, Ecuador.
- II. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Cirujano, Hospital Universitario de Guayaquil, Hospital Alfredo G. Paulson, Guayaquil, Ecuador.
- III. Médico Cirujano, Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Hospital Verdi Cevallos Balda, Clínica de Rehabilitación Física y Dolor, Guayaquil, Ecuador.
- IV. Médico Cirujano, Hospital Básico Israel Quinto Paredes, Guayaquil, Ecuador.

Resumen

El cáncer epitelial de ovario es responsable del 4.18 % del total de muertes de naturaleza oncológica en el Ecuador, cuya incidencia a partir de los 40 años de edad es significativamente marcada. Es por ello, que en las últimas décadas se han introducido diferentes exámenes para garantizar un adecuado nivel de respuesta certera sobre sospechas diagnósticas razonables. Actualmente son el CA 125, el HE4 y el índice de ROMA los biomarcadores tumorales de mayor uso para el diagnóstico, monitoreo y control de enfermedad residual en mujeres con este tipo de afección. El presente artículo responde a la profundización en la revisión de la literatura especializada actual disponible sobre la utilidad de estos biomarcadores en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario, así como el desarrollo de un estudio de caso desde la perspectiva clínica. En el mismo, se aborda la temática expuesta con el fin de observar su aplicabilidad. Se realiza utilizando una metodología fundamentalmente orientada al estudio documental y bibliográfico. Se expresa como referencia el empleo en la realidad ecuatoriana estos biomarcadores, para diagnosticar con mayor exactitud e índices de celeridad el padecer tumoral en la región ovárica, y en consecuencia se declara que la medición sérica conjunta de biomarcadores tipo CA125, HE4 e índice ROMA, tiene mayor sensibilidad y especificidad demostrada en diversos estudios realizados, por lo que poseen mayor índices de recomendaciones entre los especialistas, sin embargo el diagnóstico de Ca será histopatológico.

Palabras claves: Cáncer epitelial de ovario; marcadores tumorales; biomarcadores.

Abstract

Epithelial ovarian cancer is responsible for 4.18% of all oncological deaths in Ecuador, the incidence of which after 40 years of age is significantly marked. For this reason, in recent decades different tests have been introduced to guarantee an adequate level of accurate response to reasonable diagnostic suspicions. Currently, the CA 125, the HE4 and the ROMA index are the tumor biomarkers most used for the diagnosis, monitoring and control of residual disease in women with this type of condition. This article responds to the deepening of the review of the current specialized literature available on the usefulness of these biomarkers in the diagnosis of epithelial ovarian cancer, as well as the development of a case study from a clinical perspective. In it, the exposed topic is addressed in order to observe its applicability. It is carried out using a methodology

fundamentally oriented to the documentary and bibliographic study. The use in the Ecuadorian reality of these biomarkers is expressed as a reference, to diagnose with greater accuracy and speed rates the tumor in the ovarian region, and consequently it is declared that the joint serum measurement of biomarkers type CA125, HE4 and ROMA index, It has greater sensitivity and specificity demonstrated in various studies carried out, which is why they have higher rates of recommendations among specialists, however the diagnosis of Ca will be histopathological.

Keywords: Epithelial ovarian cancer; Tumor markers; biomarkers.

Resumo

O câncer epitelial de ovário é responsável por 4,18% de todas as mortes oncológicas no Equador, cuja incidência após os 40 anos é significativamente marcada. Por esse motivo, nas últimas décadas, diferentes testes foram introduzidos para garantir um nível adequado de resposta precisa às suspeitas diagnósticas razoáveis. Atualmente, o CA 125, o HE4 e o índice ROMA são os biomarcadores tumorais mais utilizados para o diagnóstico, monitoramento e controle da doença residual em mulheres com esse tipo de afecção. Este artigo responde ao aprofundamento da revisão da literatura especializada atual disponível sobre a utilidade desses biomarcadores no diagnóstico do câncer epitelial de ovário, bem como ao desenvolvimento de um estudo de caso sob uma perspectiva clínica. Nele, o tema exposto é abordado de forma a observar sua aplicabilidade. É realizado com uma metodologia orientada fundamentalmente para o estudo documental e bibliográfico. O uso desses biomarcadores na realidade equatoriana se expressa como referência, para diagnosticar com maior acurácia e velocidade o tumor na região ovariana, e conseqüentemente declara-se que a dosagem sérica conjunta de biomarcadores tipo CA125, HE4 e índice ROMA, Possui maior sensibilidade e especificidade demonstradas em diversos estudos realizados, por isso apresentam maiores índices de recomendação entre os especialistas, porém o diagnóstico de Ca será histopatológico.

Palavras-chave: Câncer epitelial de ovário; Marcadores tumorais; biomarcadores.

Introducción

La incidencia del cáncer de ovario está condicionada por los factores: edad, raza, condición ambiental y factores genéticos. Siendo más frecuente en mujeres afrodescendientes (Peres, et al.,

2018). La mortalidad de esta patología alcanza su mayor incidencia a los 10 años del diagnóstico inicial, especialmente en mujeres jóvenes con edades por debajo de los 40 años (Arora, Talhouk, McAlpine, Law, & Hanley, 2018). El Ecuador es uno de los países de la región en el que se ha observado un aumento de la incidencia de casos de cáncer de ovario según estadísticas proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador la incidencia paso del 3.6 % a inicios del año 2010 a 5.2 % al cierre del año 2018, posicionándose esta patología como la quinta causa de morbimortalidad de causa ginecológica en mujeres alrededor de los 30 años. (INEC. 2018).

El cáncer de ovario es un caso particular dentro de las neoplasias ginecológicas; aunque para muchos no es el más frecuente, si posee índices significativos y además, está ubicado entre los causantes de mayor mortalidad. El mayor número de casos se circunscriben a pacientes peri menopáusicas y post menopáusicas. En ese sentido, es considerado según el estudio documental realizado, y las consultas bibliográficas que en el entorno del 80% corresponde a neoplasias de origen epitelial de la superficie de los ovarios, (San Román, 2010; Lander, et. al. 2014), particularmente el cistoadenocarcinoma. El 20% restante, en mayor medida se considera que corresponden a tumores de células germinales, estromales u otros de mayor rareza e índices de menor prevalencia.

Sin embargo, a pesar de los avances médicos en general y de la oncología en particular, la tecnología en función de los diagnósticos y las cirugías propiamente, es aún el pronóstico del cáncer de ovario uno de los que más incidencias tienen por diversas razones. Desde esta perspectiva, se reconoce en un primer orden que, en las etapas iniciales de la enfermedad se transcurre por un periodo asintomático, o de mínimos e inespecífica sintomatología, por lo que lograr un diagnóstico clínico en esta etapa es muy difícil. Por lo que en la mayoría de los casos que en esta etapa temprana se identifican, es precisamente, por encuentro netamente accidental o incidental durante un examen ginecológico o ecográfico de rutina que la persona se realiza por otra causa. Incluso, es necesario reconocer que hasta en estadios avanzados, pueden los síntomas ser en mayor menara inespecíficos, entre los destacan: molestias o cambios de hábito intestinal, dolor abdominal, entre otros. (Segura, 2019).

En un segundo orden de criterios, cuando ya el tumor es diagnosticado, una cantidad considerable de pacientes ya lo poseen en un estadio avanzado, muy desarrollado: incluso más o menos desde

el 70% con extensión regional y el 30% con metástasis a distancia. En un tercer orden, por la características de este tipo de tumor, se reconoce que el mismo es capaz de diseminarse muy tempranamente por exfoliación celular y siembra peritoneal, con implantes peritoneales incluso antes de afectar los ganglios linfáticos. (Martínez, 2018).

Por último, en cuarto lugar, ya con estas perspectivas de desarrollo de la tumoración, el criterio de tratamiento a seguir es precisamente la cirugía seguida de quimioterapia, pero en la mayoría de los casos la recaída es muy rápida, debido al nivel de avance que alcanza.

Desarrollo

Para el tamizaje del cáncer ovárico, se cuenta con métodos bioquímicos y moleculares, como el marcador CA 125, que junto a la ecografía transvaginal, forman los procedimientos más empleados y de mayor eficacia para el seguimiento del cáncer de ovario tratado; a pesar de que existan otras técnicas de obtención de imágenes como la TAC y RM que poseen un mayor poder de resolución. (Cortés, et. al. 2020).

El nivel sérico de CA-125 es ampliamente reconocido y utilizado como marcador tumoral para el cáncer de ovario epitelial. El CA-125 carece de suficiente valor predictivo positivo para ser utilizado como una prueba de detección. Se desconoce, sin embargo, si existe algún significado clínico para un CA-125 falso positivo. Los niveles de CA-125 a menudo son elevados en mujeres premenopáusicas con afecciones ginecológicas benignas, es decir, endometriosis, miomas y quistes ováricos benignos.

En las mujeres posmenopáusicas, sin embargo, estas condiciones son generalmente inactivas. Los niveles elevados de CA-125 también se asocian con neoplasias malignas ginecológicas, cirrosis e insuficiencia cardíaca. Se espera que estas afecciones patológicas sean más prevalentes en una población menopáusica. (Cortesi, 2017; Di, et. al. 2015). El marcador tumoral CA 125 inicialmente marcó pautas y se consideró que era específico para neoplasias ováricas. Posteriormente, a partir de varios estudios y el ampliarse su espectro de uso, se llegó a conclusiones donde se consideró que se producía en una variedad de afecciones benignas, que incluían el embarazo, la enfermedad inflamatoria pélvica, la tuberculosis y la cirrosis hepática. Con respecto a los tumores ginecológicos, CA 125, puede estar elevado en quistes ováricos benignos, absceso tubo-ovárico, endometriosis, síndrome de hiperestimulación, embarazo ectópico y fibromas. Estos resultados

demuestran que CA 125 es un marcador de condiciones peritoneales inespecíficas. (Montagnana, 2017).

Se han desarrollado una variedad de biomarcadores para controlar el crecimiento del cáncer de ovario y detectar la enfermedad en un intervalo temprano. CA 125 ha proporcionado un marcador tumoral en suero útil para controlar la respuesta a la quimioterapia, detectar la recurrencia de la enfermedad, distinguir las masas pélvicas malignas de las benignas y, potencialmente, mejorar el diseño del ensayo clínico. (León, 2014). Una caída rápida de CA 125 durante la quimioterapia predice un pronóstico favorable y podría usarse para redistribuir pacientes en ensayos clínicos aleatorizados con múltiples ramas. Varios estudios ahora documentan que CA125 puede servir como un marcador y monitorizar la estabilización de la enfermedad con agentes terapéuticos dirigidos citostáticos.

El mayor potencial de marcadores séricos puede ser la detección del cáncer de ovario en una etapa temprana. El aumento de CA125 se puede utilizar para activar la ecografía transvaginal (TVS) en una pequeña fracción de pacientes. (Erasun, Drake, De Miguel, & Peña, 2016). Independientemente del resultado, el 20% de los cánceres de ovario tienen poca o ninguna expresión de CA 125, se necesitarán marcadores séricos adicionales para detectar a todos los pacientes en una fase inicial de cribado. Más de 30 marcadores séricos han sido evaluados solos y en combinación con CA125 por diferentes investigadores. Algunos de los más prometedores incluyen: HE4, mesotelina, M-CSF, osteopontina, calicreína (s) y receptor de EGF soluble. (Van der Burg, et. al 2011; Nik, 2014).

Para el desarrollo de la etapa diagnóstica, es preciso el empleo de marcadores tumorales. El advenimiento y perfeccionamiento de nuevos marcadores bioquímicos ha situado al CA 125 desde hace más de 30 años como biomarcador tumoral (Jiménez, y Allende, 2001), pues su rendimiento en referencia a sensibilidad y especificidad han favorecido el advenimiento de otros marcadores como el HE4 y la introducción de algoritmos como ROMA y OVA 1 ambos aprobados por la FDA para la evaluación de riesgo de cáncer de ovario ante la identificación de una masa pélvica. Las masas pélvicas al ser un hallazgo frecuente en la exploración física ginecológica requieren de la inclusión de exámenes complementarios para identificar o discriminar patologías de naturaleza oncológica. El desarrollo de la presente revisión del caso clínico tiene como finalidad abordar

sobre la utilidad práctica de los biomarcadores como: CA 125, HE 4 e índice de ROMA en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario.

Aunque no existan criterios por imagen absolutos para diferenciar entre una tumoración benigna y otra maligna, el diagnóstico definitivo lo da el estudio citohistológico, pero en ocasiones existe concordancia entre el aspecto ecográfico y la variedad del tumor. Los tumores epiteliales corresponden de un 65 % a un 75 % de todas las neoplasias del ovario.

(Pons, et. al. 2012; Montalvo, 2014).

El 85% de sus variedades malignas predominan entre los 60 y 70 años de vida. Se distribuyen de la siguiente manera: 75 % serosos, 20% mucinosos, 2 % endometriales y el 1% de células claras, Brenner e indiferenciados; los demás corresponden a tumores de los cordones sexuales, tumores indeterminados y tumores germinales. (González, et. al 2016). En mujeres menores de 20 años, la neoplasia maligna más frecuente es el tumor de origen germinal. (Torres, 2014).

El adenocarcinoma seroso es la forma más común de malignidad corresponde a un 60-80 % de estos casos, más del 70 % son bilaterales y entre 70-80 % aparecen en etapas avanzadas, poseen un tamaño promedio de 15 cm. Puede adquirir 5 formas de presentación, en ocasiones se confunde con la variedad benigna, pero con el uso de la ecografía Doppler se logra diferenciar. Presenta una forma semisólida o semilíquida donde se divisa las vegetaciones en su interior, poseen un aspecto complejo y una forma sólida pura que es el estadio final del tumor, con aspecto ecogénico, heterogéneo, difícil de diferenciar de un tumor sólido. (Saborío, & Valdivia, 2019).

Caso clínico

Paciente de 59 años de edad, con antecedente de Diabetes Mellitus tipo II tratamiento con Glibenclamida y Metformina, menopausia desde hace 13 años sin tratamiento hormonal sustitutivo. Ingresa para cirugía programada por antecedente de masa pélvica de 8 meses de evolución a nivel de fosa iliaca de lado izquierdo y dolor pélvico de moderada intensidad tipo continuo que cede parcialmente a la toma de analgésicos tipo AINE, refiere además pérdida de peso en los últimos 3 meses. A la exploración física se palpa masa de bordes definidos de aproximadamente 10 por 8 cm, de consistencia dura, no móvil.

Se solicita exámenes de imagen (ecografía transvaginal) la cual reporta: Útero ante-verso L: 6.4 cm, AP: 3.0 cm, T: 4.7 cm. Ovario derecho de 2.7 por 2.1 cm. Ovario izquierdo: Imagen encapsulada redondeada de 12.7 por 7.8 mm, con tabique de 4 mm y excrescencia con flujo vascular

Marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario: caso de estudio

adosado a su cara interna reportándose como: Quiste complejo de ovario izquierdo. Los marcadores tumorales solicitados reportaron los siguientes valores: HE4 47.8 (pmol/L) y CA 125: 21.51 (U/ml) e índice de Roma 13.5% cuyo valor de referencia se considera $> 29.9\%$ como Alto riesgo. (Figura 1).

Fig. 1 Rangos referenciales de Marcadores Tumorales.

INMUNOQUIMICA
ÍNDICE DE ROMA
HE 4 Rangos referenciales

Edad (años)	pmol/L
<40 años	hasta 60.5
40-49	hasta 76.2
50-59	hasta 74.3
60-69	hasta 82.9
≥ 70	hasta 104

CA 125: 0.00 35.00 U/ML

ÍNDICE DE ROMA:%
RANGOS REFERENCIALES

PREMENOPAUSICAS
 $\geq 11.4\%$ ALTO RIESGO
 $< 11.4\%$ BAJO RIESGO

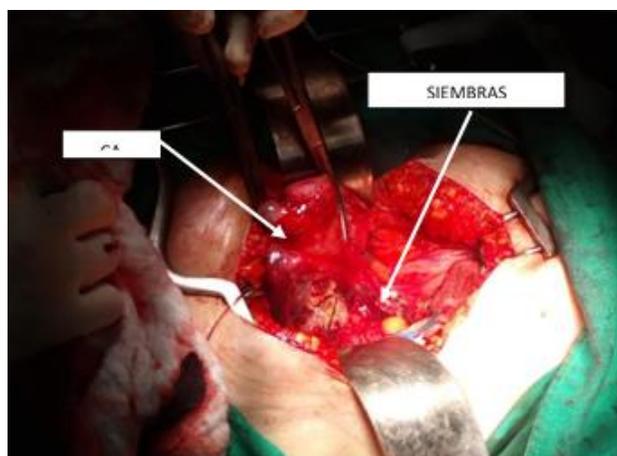
POSTMENOPAUSICAS
 $\geq 29.9\%$ ALTO RIESGO
 $< 29.9\%$ BAJO RIESGO

TECNICA ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA (ECLIA)

Fuente: http://www.fasgo.org.ar/images/Marcadores_tumorales_para_el_Cancer_de_ovarios.pdf

Se programa cirugía con abordaje abdominal medio supra e infraumbilical, observándose síndrome adherencial severo y líquido ascítico aproximadamente 700 ml. Se toma muestra para citología y se procede a liberación de masa tumoral con envío de pieza quirúrgica para biopsia por congelación la cual reporta: Positivo para neoplasia epitelial maligna. Motivo por el cual se procede a Histerectomía abdominal radical tipo III que corresponde: Vaciamiento ganglionar iliaco derecho e izquierdo, resección de siembra en saco de Douglas más apendicectomía y omentectomía (Figura 2).

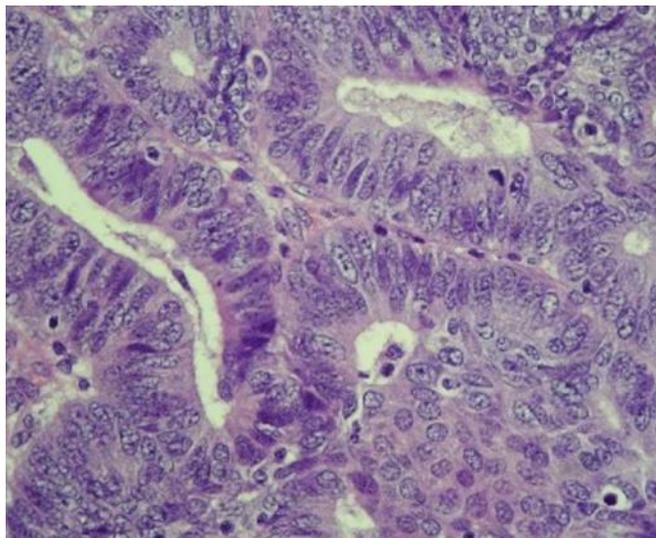
Fig. 2 Sitio de implantación en ovario izquierdo.



Fuente: Autores del estudio.

Se observa a la exploración abdominal hígado de aspecto cirrótico. El reporte de patología indica el análisis de tres cortes: Pieza uno – apéndice cecal de 7 por 0.5 cm, de contenido fecaloideo y negativo para neoplasia. Pieza dos - epiplón de 15 * 9 * 4 cm se evidencia inclusión ganglionar con signos de hiperplasia negativo para neoplasia. Pieza tres – ganglios iliacos izquierdos positivo para adenocarcinoma metastásico. Grupo ganglionar iliaco derecho de aspecto hiperplásico. Líquido ascítico con presencia de linfocitos y células mesoteliales reactivas. El corte histopatológico de pieza tumoral es reportado como: Carcinoma epitelial tipo endometriode con áreas de diferenciación escamosa (Figura 3).

Fig. 3 Carcinoma endometrio de ovario (corte histológico).



Fuentes: Autoreres del estudio.

Discusión

Entre las diferentes causas de cáncer de origen ginecológico, el cáncer de ovario presenta una incidencia de 239.000 casos nuevos y ocasiona anualmente 152.000 muertes a nivel mundial. (GLOBOCAN. 2019). Se estima también que el cáncer de ovario es la neoplasia maligna más frecuente en mujeres mayores de 40 años, tan solo en México ocupa el cuarto lugar entre las defunciones por tumores ginecológicos. (Sundar, & Neal, 2018); (Gallardo, et. al. 2018). Según datos GLOBOCAN (2018), se estima que en el Ecuador la incidencia anual para cáncer es de

Marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario: caso de estudio

28.058 casos nuevos, con un total de muertes de 14559. Para cáncer de ovario la incidencia es de 573 casos nuevos con un riesgo asociado del 0.70 y una mortalidad de 321 casos (Figura 4).

Fig. 4 Incidencia de cáncer de ovario en Ecuador

Ecuador Source: Globocan 2018										
Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site										
Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Prostate	3 322	1	11.8	4.29	1 341	2	9.2	0.87	7 430	88.17
Breast	2 787	2	9.9	3.43	821	8	5.6	0.98	8 274	98.07
Stomach	2 589	3	9.2	1.34	2 085	1	14.3	0.98	3 279	19.44
Cervix uteri	1 612	4	5.7	1.85	838	7	5.8	0.94	4 288	50.83
Thyroid	1 597	5	5.7	0.93	196	16	1.3	0.11	5 368	31.83
Non-Hodgkin lymphoma	1 466	6	5.2	0.91	627	9	4.3	0.38	3 803	22.55
Colon	1 297	7	4.6	0.76	844	6	5.8	0.43	3 016	17.88
Leukaemia	1 188	8	4.2	0.58	887	5	6.1	0.44	3 301	19.57
Lung	1 135	9	4.0	0.66	1 059	3	7.3	0.59	1 022	6.06
Liver	979	10	3.5	0.54	953	4	6.5	0.52	686	4.07
Brain, nervous system	690	11	2.5	0.38	456	11	3.1	0.27	1 782	10.57
Rectum	619	12	2.2	0.40	236	14	1.6	0.14	1 555	9.22
Corpus uteri	587	13	2.1	0.74	127	20	0.87	0.16	1 734	20.55
Pancreas	581	14	2.1	0.34	548	10	3.8	0.33	358	2.12
Ovary	573	15	2.0	0.70	321	13	2.2	0.40	1 462	17.33
Kidney	565	16	2.0	0.37	228	15	1.6	0.14	1 367	8.11
Gallbladder	564	17	2.0	0.33	401	12	2.8	0.22	566	3.36
Bladder	423	18	1.5	0.24	167	19	1.1	0.07	1 133	6.72
Melanoma of skin	392	19	1.4	0.22	118	21	0.81	0.06	1 111	6.59
Testis	368	20	1.3	0.30	50	25	0.34	0.04	1 254	14.88
Multiple myeloma	292	21	1.0	0.20	187	17	1.3	0.12	641	3.80
Lip, oral cavity	245	22	0.87	0.13	101	22	0.69	0.05	648	3.84
Oesophagus	219	23	0.78	0.13	178	18	1.2	0.10	183	1.09
Hodgkin lymphoma	200	24	0.71	0.10	68	24	0.47	0.03	609	3.61
Larynx	168	25	0.60	0.12	86	23	0.59	0.05	463	2.75
Penis	127	26	0.45	0.14	36	26	0.25	0.04	348	4.13
Anus	109	27	0.39	0.08	20	28	0.14	0.01	279	1.65
Oropharynx	83	28	0.30	0.05	25	27	0.17	0.02	235	1.39
Salivary glands	78	29	0.28	0.03	20	29	0.14	0.01	168	1.00
Kaposi sarcoma	62	30	0.22	0.03	15	32	0.10	0.00	166	0.98
Vulva	48	31	0.17	0.05	18	30	0.12	0.01	121	1.43
Vagina	34	32	0.12	0.04	9	33	0.06	0.01	80	0.95
Nasopharynx	28	33	0.10	0.02	16	31	0.11	0.01	74	0.44
Hypopharynx	10	34	0.04	0.01	3	35	0.02	0.00	15	0.09
Mesothelioma	8	35	0.03	0.01	8	34	0.05	0.01	8	0.05
All cancer sites	28 058	-	-	15.17	14 559	-	-	7.31	63 729	377.91

Fuente: GLOBOCAN. (2018).

En cuanto a la supervivencia a cinco años se considera que es de menos del 20% en mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial invasivo en etapa avanzada (estadio III o IV), pero supera el 90% en aquellas detectadas en estadio I. (Menon, Karpinskyj, & Gentry, 2018). Lastimosamente un 70% de los casos de cáncer de ovario no se diagnostican antes de llegar a las etapas avanzadas, y la tasa de supervivencia a cinco años asociada con el cáncer de ovario es <30%. (Rauh, & Krivak, 2011). De los diferentes tipos de cáncer de ovario, el cáncer epitelial representa el 90 % del total de neoplasias confinadas a esta glándula, (Schorge, Eisenhauer, & Chi, 2012), y

entre sus subtipos el seroso papilar es el principal observado, seguido del mucinoso, endometroide, de células claras, transicional, mixto e indiferenciado. (Colombo, et. al. 2006; ASCGO. 2016).

Si las células no lucen como cualquiera de estos cuatro subtipos, al tumor se le llama indiferenciado. Los carcinomas ováricos epiteliales indiferenciados tienden a crecer y propagarse más rápidamente que los otros tipos. Los carcinomas ováricos epiteliales son clasificados por estos subtipos, aunque también se les asigna un grado y una etapa. El grado clasifica el tumor de acuerdo con su similitud con el tejido normal en una escala de 1, 2 y 3. Los carcinomas ováricos epiteliales de grado 1 se parecen más al tejido normal y tienden a tener un mejor pronóstico. Por otro lado, los carcinomas ováricos epiteliales de grado 3 se parecen menos al tejido normal y generalmente tienen un peor pronóstico. Los tumores de grado 2 lucen y actúan entre los de grado 1 y 3.

Los factores de riesgo reconocidos por la American Cancer Society para el desarrollo de cáncer de ovario están: Edad, obesidad, primer embarazo después de los 35 años, antecedente de uso de citrato de clomifeno, danazol, antecedentes familiares de cáncer de ovario y uso de hormonas estrogénicas específicamente en mujeres posmenopáusicas. Entre los factores protectores están: Primer embarazo antes de los 26 años, anticoncepción con acetato de medroxiprogesterona, antecedente de ligadura tubárica, alimentación baja en grasa. Según la American Cancer Society una dieta rica en frutas, verduras y vegetales parece ser beneficioso.

En cuanto a la denominación de marcador tumoral se considera a esta como a aquella sustancia producida en respuesta al tumor, cuya presencia puede ser detectada en el suero o en otros líquidos biológicos y que refleja el crecimiento o actividad tumoral y permite conocer la presencia, evolución o respuesta terapéutica de un tumor maligno. Por tanto dichos marcadores actúan como indicadores o señales a distancia de la presencia de una neoplasia. Lamentablemente, estos marcadores no son específicos de neoplasias y pueden encontrarse concentraciones apreciables en un gran número de situaciones fisiológicas o patológicas. (Hermida, et. al. 2016).

Los marcadores que se usan actualmente para distinguir entre los pacientes con cáncer de ovario de bajo riesgo y de alto riesgo incluyen CA-125, la proteína 4 del epidídimo humano o también conocida como (HE4) y el Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) recientemente introducido. (Karlsen, et. Al 2012). Es importante aclarar que el valor del marcador tumoral CA 125 es limitado debido a que suele encontrarse elevado en patologías benignas y en neoplasias ováricas en estadios tempranos. (Mora, Llop, Bernal, & Zambrano, 2018). Se sabe además que

este marcador tumoral no se expresa hasta en un 20 % de tumores epiteliales de ovario y suele estar aumentado en mujeres pre-menopáusicas y en mujeres pos-menopáusicas por lo que su uso sistemático no aporta información contundente al momento del abordaje de estos pacientes (Valentin, et. al. 2009; Kaijser, et. al. 2014).

A pesar del desarrollo de nuevos marcadores tumorales para cáncer de ovario, los hallazgos son contradictorios por lo que se han desarrollado nuevos modelos para estimación de riesgo, entre los que destacan el desarrollado por Kaijser y colaboradores en el año 2014 conocido como modelo de dos pasos, cuyo primer paso consiste en realizar una valoración ecográfica de la lesión anexial y como segundo paso medir los niveles de HE4 y aplicación del índice de ROMA. Mediante este modelo se estima que la sensibilidad es del 97.9 % y especificidad del 75.9 % para masas anexiales clasificadas como benignas y sensibilidad del 83.3 % y especificidad del 91.7 % para lesiones clasificadas como malignas. (Kaijser, et. al. 2014). Nueva evidencia disponible sitúa al biomarcador HE4 como el que muestra mejores resultados para tamizaje de cáncer de ovario, el cual se eleva en un 80 % de casos de cáncer epitelial de ovario. (Mora, Llop, Bernal, & Zambrano, 2018).

En nuevas investigaciones Zheng y colaboradores compararon la validez de HE 4 y TTR (transtiterina) frente a CA 125 como biomarcadores de cáncer de ovario, obteniendo para CA – 125 una sensibilidad del 64.29 % y valor predictivo positivo del 53.37 % para cáncer estadio I y II y del 91.43 % y 88.57 % para estadios III y IV. (Zheng, et. al. 2018). Mientras que para HE4 las sensibilidades fueron del 46.4 % para estadios I y II y del 88.6 % para estadios III y IV, mientras que las especificidades fueron del 43.3 % y 49.92 %. Por su parte TTR reportó una sensibilidad y VPP del 78.6 % y 66.8 % para cánceres estadio I y II y del 82.9 % y 74.3 % para estadio III y IV. (Zheng, et. al. 2018).

Estos resultados se comparan con los obtenidos por Azzam y colaboradores quienes obtuvieron una la sensibilidad de HE4 es mayor que CA – 125 con porcentajes del 82.5 % para el primero frente al 76.6 % para el segundo. (Azzam, Hashad, & Kamel, 2013). Sin embargo es importante recordar que la sensibilidad es mayor cuando se hace combinación de CA 125 y HE4, método que fue empleado desde el año 2009 para el desarrollo del índice de ROMA con el fin de clasificar las masas anexiales como de alto o bajo riesgo de malignidad.

Cabe mencionar que otro modelo relevante para el tamizaje de cáncer de ovario en el que se incluyen marcadores tumorales es el desarrollado por el grupo IORA en el que se usó un modelo predictivo de regresión logística multi-nominal (ADNEX) con el fin de estadificar a las lesiones bajo las denominaciones como: Benignos, Borderline, Invasivo – estadio I, Invasivos estadio II al IV y metastásicos, tomando en consideración factores como edad, diámetro de la lesión, proporción de tejido sólido, lóculos mayor a 10, proyecciones papilares, presencia de sombra acústica y ascitis. Como resultados la predicción de malignidad observada fue del 10 % con una sensibilidad del 96.5 % y especificidad del 71.3 % con adecuada capacidad para distinguir los subtipos de tumores. (Kaijser, et. al. 2014).

En el último Consenso nacional de la sociedad española de anatomía patológica y la sociedad española de oncología médica se expresó en relación a los biomarcadores séricos de cáncer de ovario que: El CA – 125 se detecta en un 85 % de los carcinomas serosos de ovario. Su especificidad se ve afectada por su tasa de falsos positivos en procesos ginecológicos no malignos como endometriosis, miomatosis y de otras patologías como la hepatitis, pancreatitis, cardiopatías congénitas e incluso durante la gestación. (Oaknin, et. al. 2018).

Por su parte la HE4 es una glucoproteína que se expresa tanto en el sistema respiratorio como reproductivo y forma parte de la familia de inhibidores de la tripsina que confieren inmunidad, la ventaja de este biomarcador es que no se eleva en procesos benignos ya sea de tipo pulmonar o reproductivo. La determinación sérica de este marcador se hace por medio de ELISA, se ha identificado que mujeres con cáncer de ovario presentan valores de HE4 > 70 pmol/l. Según Karlsen y colaboradores, (Karlsen, Karlsen, Høgdall, & Høgdall, 2014); la HE4 es más específica en pacientes premenopáusicas frente a CA125, además cuando se combina HE4 y CA 125 la sensibilidad y especificidad aumentan de manera significativa.

La combinación de CA 125 y HE4 ha dado paso al desarrollo del algoritmo del índice de ROMA, mediante fórmula matemática que incluye el logaritmo de HE4 y CA125, cuya predicción de riesgo de neoplasia la expresa en porcentaje, considerándose de alto riesgo una puntuación mayor a 12.5 % en pre-menopáusicas y de 14.4 % en posmenopáusicas. Según Moore y colaboradores, (Moore, et. al 2009), el índice ROMA tiene una sensibilidad del 94 % y especificidad del 75 %.

Actualmente se están desarrollando nuevos marcadores tumorales, varios de ellos están en fase experimental sin embargo destacan el receptor de folato, el p53 y la detección de linfocitos T

intratumorales (PD-1). Algunos investigadores como Vergote y colaboradores han identificado que el folato es esencial para la síntesis de nucleótidos y replicación de ADN; siendo esta una glucoproteína trans-membrana expresada ampliamente en mujeres con cáncer de ovario, con una tasa cercana al 80 %. Se sabe además que su sobreexpresión es de mal pronóstico y se asocia a una pobre respuesta a quimioterapia. (Vergote, & Leamon, 2015). En cuanto al tratamiento se considera que en los estadios I, a las mujeres que desean quedar embarazadas, se les puede proponer la conservación del útero y del ovario contralateral. En los estadios II y III, de carcinomatosis limitada, la estrategia terapéutica combina cirugía primaria y quimioterapia sistemática. En estadios avanzados resulta indispensable la cirugía radical, que incluye la exéresis de todos los nódulos carcinomatosos, con resecciones digestivas si es necesario, ya que el tamaño del residuo tumoral al finalizar la intervención es el factor pronóstico más importante. (Bentivegna, Gouy, Maulard, Miailhe, & Morice, 2019).

Conclusiones

La letalidad del cáncer de ovario se debe a su naturaleza asintomática, puesto que su diagnóstico es evidente hasta que ha avanzado a una etapa no tratable.

Ante la sospecha diagnóstica de Ca de Ovario se debe realizar una adecuada anamnesis, exploración ginecológica e identificar factores de riesgo y apoyarnos con estudios complementarios como la valoración conjunta de biomarcadores HE4, CA125 y cálculo del índice ROMA.

La medición sérica conjunta de biomarcadores tipo CA125, HE4 e índice ROMA, tiene mayor sensibilidad y especificidad demostrada en diferentes estudios, sin embargo el diagnóstico de Ca será histopatológico.

Referencias

1. ASCGO. (2016). Manejo quirúrgico del cáncer epitelial de ovario: Guía de práctica clínica de la Asociación Colombiana de Ginecólogos. ASCGO. 67(2): p. 120 - 146.
2. Azzam, A. Z., Hashad, D. I., & Kamel, N. A. (2013). Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward?. Archives of gynecology and obstetrics, 288(1), 167-172.

3. Bentivegna, E., Gouy, S., Maulard, A., Mialhe, G., & Morice, P. (2019). Cirugía de tumores epiteliales malignos del ovario. *EMC-Cirugía General*, 19(1), 1-18.
4. Colombo, N., Van Gorp, T., Parma, G., Amant, F., Gatta, G., Sessa, C., & Vergote, I. (2006). Ovarian cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 60(2), 159-179.
5. Cortés Morera, A., Ibáñez Morera, M., Hernández Lara, A., & García Carranza, M. A. (2020). Cáncer de Ovario: Tamizaje y diagnóstico imagenológico. *Medicina Legal de Costa Rica*, 37(1), 54-61.
6. Cortesi L, (2017). Evaluation of Transvaginal Ultrasound plus CA-125 Measurement and Prophylactic Salpingo-Oophorectomy in Women at Different Risk Levels of Ovarian Cancer: The Modena Study Group Cohort Study. *Oncology*.
7. Di, F. C., Escalona, S., Lobo, J., Jurado, J., Foo, M., Márquez, M., & DePace, C. (2015). Modifica el pronóstico la reestadificación FIGO 2012, en carcinoma ovárico. Evaluación período 2004-2014. *Revista Venezolana de Oncología*, 27(2), 86-95.
8. Erasun Mora, D., Drake Pérez, M., De Miguel Sesmero, J. R., & Peña Gómez, M. E. (2016). Tomografía axial computarizada (TAC) versus ecografía transvaginal (ECO TV) en el diagnóstico de dehiscencia de histerorrafia poscesárea compleja. Aportación de dos casos. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 59(2), 91-96.
9. Gallardo-Rincón, D., Bahena-González, A., Alamilla-García, G., Espinosa-Romero, R., & Montes-Servín, E. (2018). Detección oportuna del cáncer de ovario epitelial. Cuarto Consenso Nacional de Cáncer de Ovario, 16.
10. GLOBOCAN. (2019). GLOBOCAN. [Online].; 2012 [cited 2019 07 17. Available from: http://blobocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
11. GLOBOCAN. (2018). GLOBOCAN. [Online].; 2018 [cited 2019 07 17. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/218-ecuador-fact-sheets.pdf>
12. González Cruz, C. M., García Cute, B. P., Morales Orellana, V. K., & Castañaza Escobar, J. A. (2016). Caracterización epidemiológica, clínica y patológica de pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario (Doctoral dissertation, Universidad de San Carlos de Guatemala).

13. Hermida Lazcano, I., Sánchez Tejero, E., Nerín Sánchez, C., Cordero Bernabé, R., Mora Escudero, I., & Pinar Sánchez, J. (2016). Marcadores tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, 9(1), 31-42.
14. INEC. (2018) Morbimortalidad anual en el Ecuador. Quito: INEC.
15. Jiménez Lacave, A., y Allende Monclús, M. (2001). Falsos negativos y positivos de los marcadores tumorales: sus limitaciones en la práctica clínica. *Aplicaciones clínicas al CA-125*. *Rev Clin Esp*; 201: 715-717.
16. Kaijser, J., Van Gorp, T., Smet, M. E., Van Holsbeke, C., Sayasneh, A., Epstein, E., ... & Timmerman, D. (2014). Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography?. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 43(1), 89-97.
17. Karlsen, N. S., Karlsen, M. A., Høgdall, C. K., & Høgdall, E. V. (2014). HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 23(11), 2285-2295.
18. Karlsen, M. A., Sandhu, N., Høgdall, C., Christensen, I. J., Nedergaard, L., Lundvall, L., ... & Laursen, I. A. (2012). Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 127(2), 379-383.
19. Lander, J. S., Di Giampietro, L., Medina, F., Rodríguez, J. J., Rezić, M., De Ledo, I. N. ... & Blanch, R. (2014). Primer Consenso Nacional de Cáncer epitelial de ovario diagnóstico y tratamiento. *Revista Venezolana de Oncología*, 26(3), 235-292.
20. León Armijos, J. F. (2014). Carcinoma de ovario y uso local de biomarcadores: un análisis comparativo de eficacia y aplicabilidad en la valoración oportuna. *Hospital Teodoro Maldonado Carbo*; enero 2012-octubre 2014.
21. Martínez Vargas, I. U. (2018). Detección de marcadores de la transición epitelio-mesénquimia en células malignas provenientes de líquidos ascítico de pacientes con Cáncer de ovario epitelial (COE) (Master's thesis, Tesis (MC)--Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN Departamento de Infectómica y Patogénesis Molecular.).

22. Menon, U., Karpinskyj, C., & Gentry-Maharaj, A. (2018). Prevención y detección del cáncer ovárico. *Obstet Gynecol*, 131, 909-27.
23. Montagnana, M. (2017). Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Ann Transl Med*. Jul; 5(13).
24. Montalvo-Esquivel, G., Chanona-Vilchis, J. G., Herrera-Gómez, A., Meneses-García, A. A., & Isla-Ortiz, D. (2014). Carcinosarcoma primario de ovario. Reporte de ocho casos. *Cirujano general*, 36(3), 160-164.
25. Mora, J. H., Llop, N. R., Bernal, F. R., & Zambrano, J. A. (2018). Sistemas de clasificación y predicción de riesgo de malignidad de las lesiones anexiales. *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 45(1), 24-31.
26. Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., Miller, M. C., Allard, W. J., ... & Skates, S. J. (2009). A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 112(1), 40-46.
27. Nik, N. (2014). Origin and pathogenesis of pelvic (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Annu Rev Pathol.*; 9.
28. Oaknin, A., Guarch, R., Barretina, P., Hardisson, D., González-Martín, A., Matías-Guiu, X., ... & Palacios, J. (2018). Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Revista Española de Patología*, 51(2), 84-96.
29. Pons Porrata, L. M., García Gómez, O., Salmon Cruzata, A., Macías Navarro, M. M., & Guerrero Fernández, C. M. (2012). Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *Medisan*, 16(6), 920-931.
30. Rauh, J.A., & Krivak, T.C. (2011). Del Carmen MG, Olawaiye AB. Ovarian cancer screening and early detection in the general population. *Gynecology*. 4(1): p. 15.
31. Saborío Torres, D. D. S., & Valdivia González, J. D. L. Á. (2019). Indicadores ecográficos predictivos en tumores de ovario en pacientes atendidas en el departamento de radiología e imagen del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello. Enero a julio del 2018.

32. San Román, J. (2010). Rol del CA 125 y del PET/TC en el cáncer de ovario. *Revista argentina de radiología*, 74(3), 261-263.
33. Schorge, J. O., Eisenhauer, E. E., & Chi, D. S. (2012). Current surgical management of ovarian cancer. *Hematology/Oncology Clinics*, 26(1), 93-109.
34. Segura Pacheco, S. E. (2019). Diagnóstico ecográfico e informe anatomopatológico de los tumores de ovario Hospital Nacional Arzobispo Loayza 2017-2018.
35. Sundar, S., & Neal, R. D. (2018). Cáncer de ovario. *cancer*, 351, h4443.
36. Torres-Lobatón, A. (2014). Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecología y Obstetricia de México*, 82(03), 177-187.
37. Valentin, L., Jurkovic, D., Van Calster, B., Testa, A., Van Holsbeke, C., Bourne, T., ... & Timmerman, D. (2009). Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 34(3), 345-354.
38. Van der Burg, M., et. al (2011). Advanced ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol.* Abril; 2(2).
39. Vergote, I., & Leamon, C. P. (2015). Vintafolide: a novel targeted therapy for the treatment of folate receptor expressing tumors. *Therapeutic advances in medical oncology*, 7(4), 206-218.
40. Zheng, X., Chen, S., Li, L., Liu, X., Liu, X., Dai, S., ... & Li, G. (2018). Evaluation of HE4 and TTR for diagnosis of ovarian cancer: comparison with CA-125. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 47(6), 227-230.