ARTÍCULO ORIGINAL

Rev Venez Oncol 2015;27(4):207-217

CORRELACIÓN DE BIOMARCADORES (HE4 Y CA 125), CLÍNICA, IMAGINOLOGÍA E HISTOLOGÍA EN CÁNCER DE OVARIO

JOAQUÍN CABRERA, FRANCO J CALDERARO DI R, SUNANGELA ESCALONA B, ROBERTO CARRILLO, HERIBERT SAEZ R

SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO (IVSS), CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Evaluar la efectividad del HE4 como agente biomarcador en pacientes con impresión diagnóstica de cáncer de ovario, que ingresaron al servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS, en el período comprendido enero-noviembre 2013. **MÉTODO:** Estudio tipo ensayo clínico, donde 15 pacientes con tumoraciones pélvicas, con diagnóstico presuntivo de cáncer de ovario, que ingresaron a este centro, las cuales cumplieron con los criterios de inclusión preestablecidos, se les realizó estudios de imágenes (ecosonograma pélvico y TAC abdomino-pélvico) y laboratorios (Ca 125 y HE4), conformaron el grupo de estudio y se analizaron los resultados. Ca125 y HE4 valores de corte fueron 35 UI/mL y 70 pmol/L, respectivamente. **RESULTADOS:** Las concentraciones HE4 y Ca125 fueron significativamente mayores en las pacientes con cáncer de ovario, en comparación con los observados en pacientes con enfermedad benigna. Los resultados de HE4 de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre Ca125, para cáncer epitelial de ovario (90 % frente a 83 % y 75 % vs. 66 %, respectivamente). Los valores del área bajo la curva resultaron en 0,96 para HE4 (con índice de confiabilidad del 95 %, 0,90 a 1,0) y 0,82 para Ca125 (índice de confiabilidad del 95 %, 0,70-0,94) ("estadísticamente significativo" P < ,01). **CONCLUSIÓN:** La medición de las concentraciones séricas de HE4, junto con las del Ca125, puede proporcionar una mayor precisión para la detección de cáncer de ovario epitelial.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, ovario, epitelial, Ca 125, HE4.

SUMMARY

OBJECTIVE: The objective of this work is evaluate the effectiveness of HE4 as a biomarker agent in patients with presumptive diagnostic of ovarian cancer, admitted to the Gynecologic Oncology´s Service, Service Oncologic Hospital - IVSS, in the period from January to November 2013. **METHODS:** A clinical trial study in the Gynecologic Oncology´s Service. 15 patients with pelvic masses, with a presumptive diagnosis of ovarian cancer, which has been admitted to this center, who enter in the predetermined inclusion criteria, and has imaginologic studies (pelvic US, abdominal -pelvic CT) and seric levels of Ca 125 and HE4, are the study group, and the results were analyzed. Ca125 and HE4 cut off values were 35 IU/mL, and 70 pmol/L respectively. **RESULTS:** The serum concentrations of HE4 and Ca125 were significantly higher in patients with ovarian cancer compared with those observed in patients with benign disease. HE4 results of this study confirm the higher sensitivity and specificity of this molecule on epithelial ovarian cancer than Ca125 (90 % versus 83 % and 75 % versus 66 % respectively). The values of area under the curve (AUC) resulted in 0.96 for HE4 (with index of 95 % confidence 0.90 to 1.0) and 0.82 for Ca 125 (reliability index 95 % 0.70 - 0.94) ("statistically significant" P < 0.01) **CONCLUSION:** The measurement of serum HE4 in conjunction with CA 125, can provide higher accuracy for detecting epithelial ovarian cancer.

KEY WORDS: Cancer, ovarian, epithelial, Ca 125, HE4.

Recibido: 24/03/2015 Revisado:15/07/2015
Aceptado para publicación:30/09/2015

Correspondencia: Dr. Joaquín Cabrera. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Urbanización Los Castaños, Calle Alejandro Calvo Lairet, Planta Baja, El Cementerio, Caracas, Venezuela. Tel: 0414-4288814
E-mail: drcabrera2010@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario representa cerca del 4 % de todos los cánceres en las mujeres con un riesgo global alrededor de 1,4 % [1, 2]. El 60 %-70 % de los casos se diagnostican en etapas avanzadas con una tasa de supervivencia a 5 años <40 % [3,4]. Aunque las mayorías de masas pélvicas tienen una morfología claramente benigna, pueden dar lugar a problemas de interpretación de las imágenes. En tales casos, un enfoque preliminar puede incluir la determinación de marcadores tumorales como el Ca125, que cuando está elevado puede causar sospecha de malignidad [5-7]. Típicamente, un marcador tumoral ideal debería ser fácil de medir y ser reproducible. El resultado positivo solo debería producirse en pacientes con tumores malignos, y los niveles cuantitativos se deben correlacionar con el estadio clínico y la respuesta al tratamiento. Aunque el Ca125 es el marcador biológico del cáncer de ovario más utilizado en la práctica clínica, su sensibilidad en etapa temprana del cáncer de ovario es de 23 %-50 % y además, aumenta en otros casos de diferente origen fisiológico y patológico, tales como la menstruación, embarazo, la endometriosis, pleuritis y peritonitis entre otros. Por lo anterior, no se recomienda para la detección regular o diagnóstico del cáncer [8-10].

Con el fin de mejorar la detección de la patología tumoral de ovario a través de muestras de sangre, se evaluaron marcadores nuevos; recientemente, la atención se ha centrado en la proteína del epidídimo humano *4 (Human Epididymis Protein 4; HE4),* un nuevo biomarcador, también denominado *WFDC2 (WAP four-disulfide core domain protein 2)* compuesto de ocho residuos de cisteína. Aprobada por la administración de alimentos y medicamentos de EE.UU (*FDA*) para la monitorización de la recurrencia de cáncer de ovario en 2009 [11-13].

Se identificó inicialmente en el epitelio del epidídimo distal y originalmente se prevé que sea un inhibidor de la proteasa implicada en la maduración de los espermatozoides. Varios estudios analizaron la expresión de la proteína HE4 en diferentes tejidos, y se encontró que aumentó en algunos adenocarcinomas pulmonares, cáncer de endometrio, de mama, mesoteliomas, y con menos frecuencia, gastrointestinales, renales y carcinomas de células de transicionales. Se evidenció, que se expresa en el tejido ovárico normal, pero se sobre-expresa en los cánceres de ovario, particularmente en el tipo histológico epitelial [13].

Gracias a la producción de dos anticuerpos monoclonales (90.1.6 y 71.1.1.13) un test ELISA ha sido desarrollado para medir los niveles séricos de HE4. Algunos estudios mostraron niveles elevados en los pacientes con tumores ováricos, y comparando los resultados con Ca125 se ha concluido HE4 que tiene una sensibilidad similar, pero con un aumento de la especificidad [14].

En varios estudios, demostraron que el gen HE4 se sobre-expresa en pacientes con carcinomas de ovario [15]. Este hallazgo fue confirmado posteriormente por varios estudios de perfiles de expresión de genes [16]. Estudios recientes también han demostrado que HE4 es relativamente específico dentro del grupo de carcinomas epiteliales de ovario, con un patrón de expresión predominantemente limitado a los tipos serosos y endometrioide. Más específicamente, llegaron a la conclusión de que del 93 % al 100 % de los cánceres epiteliales de ovario serosos y endometrioides expresan HE4, mientras que solo el 50 % de los carcinomas de células claras y el 0 % de los tumores mucinosos fueron positivos, respectivamente [17].

En virtud de los aspectos anteriormente planteados, surge la inquietud de evaluar la eficacia y seguridad del HE4 como biomarcador en el cáncer de ovario, en pacientes que ingresan al Servicio de Ginecología Oncológica del

Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado); para así ofrecer una alternativa terapéutica de primera línea en el tratamiento de esta patología, y de esta forma proporcionar un grado de bienestar óptimo a las pacientes y por consiguiente minimizar los días de hospitalización y tratamiento, por ende, ofrecer una mejor calidad de vida.

MÉTODO

Se realizó un estudio tipo ensayo clínico, en el Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado), entre el período enero y octubre 2013; la población de estudio, fue constituida por 18 pacientes con impresión diagnóstica de cáncer de ovario que ingresaron a este centro y que cumplían con los criterios de inclusión preestablecidos: pacientes de cualquier edad, con diagnóstico de cáncer de ovario, que ingrese al Servicio de Ginecología Oncológica del Servicio Oncológico Hospitalario IVSS (Hospital Oncológico Padre Machado), y/o toda paciente con diagnóstico de patología ovárica que acepte participar en el protocolo de estudio; sin embargo, debido a que 3 de estas pacientes abandonaron el estudio por no acudir a las consultas controles sin causa justificada, quedaron un total de 15 pacientes al final del estudio.

A todas las pacientes se les explicó de manera detallada los procedimientos que se les realizó y una vez aclaradas sus dudas, firmaron el consentimiento informado. Se trasladaron a la sala de examen físico; posteriormente se inició la exploración médica minuciosa y llenado de la historia clínica detallada, asimismo, se le indicaron estudios de imágenes (Ultrasonido, TAC o RMN) y laboratorio (donde estaban incluidos los biomarcadores HE4 y Ca 125). Se registraron los hallazgos obtenidos en la historia clínica. Los datos fueron registrados en una tabla de contenido diseñada para tal fin. Posteriormente las pacientes se intervinieron quirúrgicamente realizando cirugía estadiadora de ovario, y subsecuente evaluación anatomopatológica de la pieza quirúrgica. Por último, se realizó un análisis de todos los resultados obtenidos donde se representaron en cuadros relacionando las variables intervinientes; se presentaron datos agrupados, con frecuencia absoluta y acumuladas que se representarán porcentualmente, se utilizó la prueba de Chi cuadrado para la corroboración de significancia estadística, complementariamente los datos se representaron gráficamente, para su interpretación y de esta manera llegar a las conclusiones y recomendaciones pertinentes.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes estudiadas fue de 43 años (De±15,7). El 13,33 % tenían una edad inferior o igual a los 30 años, el 46,67 % edades comprendidas entre los 31 y 40 años, otro 13,33 % se encontraban entre los 41 a 50 años y el 26,67 % restante en edad mayor o igual a 51 años.

Los valores antropométricos medios de las pacientes fueron de 1,58 m (De±0,05), mientras que el peso fue de 66,6 kg (De±10,2).

El índice de masa corporal (IMC) presentado por la población en estudio, fue de 26,62 kg/m^2 (De±3,2). Cuando se dividió esta variable en tres categorías se obtuvo que un 33,33 % de las pacientes, tenían un IMC inferior a 25 kg/m^2 (pacientes con normo-peso); un 46,67 % un IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2 (pacientes con sobrepeso) y un 20 % con IMC mayor o igual a 30 kg/m^2 (pacientes con obesidad).

El principal motivo de consulta fuel el dolor abdominal con trastornos gastrointestinales con un 46,67 % de los casos. En la Figura 1 se muestran los motivos de consulta.

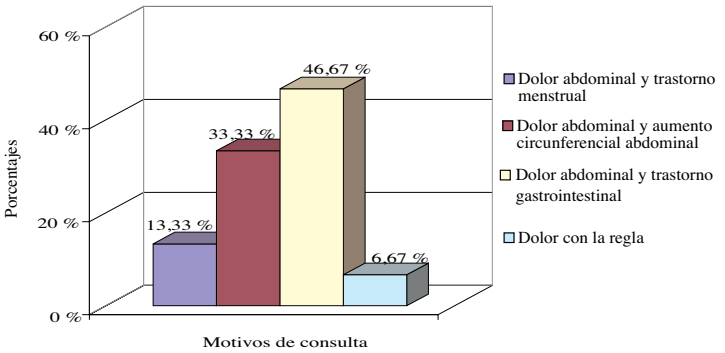

Figura 1. Relación de los motivos de consulta de las pacientes.

La evaluación física, abdominal y ginecológica se efectuó en todas las pacientes. Los hallazgos clínicos de la exploración se muestran en la Figura 2.

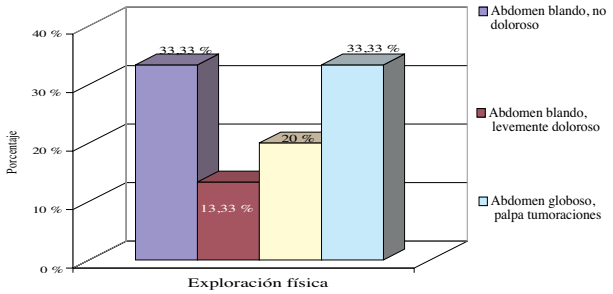

Figura 2. Resultados de la exploración física.

Se realizaron TAC abdomino-pélvico a todas las pacientes. El resultado del estudio concluyó la presencia de tumoraciones en todas las pacientes. La ascitis se encontró en el 33,33 % de los casos y un 6,67 % presentó tumor para-uterino bilateral.

El promedio del tamaño de los ovarios fue de 7,4 cm (De±3,2), con mayor prevalencia de tumoraciones en el ovario izquierdo (60 %).

Cuadro 1. Localización, promedio y DE según hallazgos de TAC

Ovario	%	Tamaño promedio	Desviación
Derecho	33,33	7,6	± 2,5
Izquierdo	60	7,2	± 3,7
Ambos	6,67	8	

Se realizó ultrasonido (pélvico y transvaginal) a todas las pacientes. Los resultados se muestran en el siguiente cuadro.

Cuadro 2. Hallazgos con el ultrasonido

Hallazgos	%
Tumor eco mixto sin ascitis	53,33
Tumor eco mixto y ascitis	26,67
Tumor eco mixto predominantemente quístico	6,66
Tumor eco mixto bilateral	6,66
Tumor eco mixto con papilas en el interior	6,66

Como se puede apreciar la mayoría de las pacientes presentaron por ultrasonido, tumoraciones eco mixtas sin ascitis. De la prueba se extrae además, que hay predominio de un 53,33 % de tumoraciones en el ovario izquierdo y un 6,67 % de tumor eco mixto bilateral.

A continuación se muestra un cuadro donde se relaciona la detección de tumoraciones en exploración física y por TAC.

Cuadro 3. Detección de tumores por exploración física y por TAC

Tumores	Exploración física	Tomografía
Presente	8	15
Ausente	7	0

El 53,33 % de las pacientes mostraron correlación entre los resultados encontrados durante la exploración física y la TAC, respecto a la presencia o ausencia de tumoraciones.

A continuación se determinaron los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador Ca125, de acuerdo a los resultados de laboratorio aplicados a las pacientes, tomando como prueba el estudio anatomopatológico definitivo.

Cuadro 4. Diagnóstico cáncer ovárico marcador Ca125

Ca125	ENFERMO	SANO	TOTALES
Positivo	8	3	12
Negativo	3	1	3
Total	11	4	15

Sensibilidad: 83 % Especificidad: 67 %

La estimación del valor que predice la positividad o negatividad de una prueba, puede obtenerse a partir del conocimiento de la sensibilidad y especificidad de la misma y de la probabilidad de la enfermedad relevante en la población general. Señala que "para obtener la estimación de estos valores de predicción se utiliza el teorema de Bayes, teorema de probabilidad". Para tal fin se tomó como probabilidad a priori de cáncer de ovario un 10,1 según el grupo mundial de estadísticas, obteniéndose un VP+=21 % y un VP- = 30 % [16]. El valor promedio de Ca 125 fue de 287,13 UI/mL con una desviación estándar ± 383,46 UI/mL, con un valor menor de 25 y un valor mayor de 1 185, tomando como valor normal cifras de 0-35 UI/mL.

Seguidamente se establecieron los valores de sensibilidad y especificidad para el marcador HE4 de acuerdo a los resultados de las pruebas de laboratorio aplicadas a las pacientes, tomando como prueba el estudio anatomopatológico definitivo.

Cuadro 5. Diagnóstico cáncer ovárico marcador HE4

HE4	ENFERMO	SANO	TOTALES
Positivo	10	1	11
Negativo	1	3	4
Total	11	4	15

Sensibilidad: 91 % Especificidad: 75 %

Utilizando el teorema de Bayes (anteriormente descrito), se determinaron los valores predictivos positivos y negativos para el marcador HE4, obteniéndose los siguientes resultados para VP+: 29 % y VP-: 50 %.

El valor promedio de HE4 fue de 197,8 pmol/L con una desviación estándar ± 148,7 pmol/L, con un valor menor de 50 y un valor mayor de 450, tomando como valor normal cifras de 0-70 pmol/L.

En cuanto a los niveles séricos de Ca125 y HE4, según el estadio y tipo histológico se detalla en el Cuadro 6.

Cuadro 6. Niveles séricos de Ca125 y HE4 según estadio.

Estadio	Número de pacientes	%	Promedio Ca125	Promedio HE4
I	5	33,33	64,6	228,8
II	2	13,33	209	262,5
III	4	26,67	810,75	351,25
Patología benigna	4	26,67	89,25	60,75

Cuadro 7. Niveles séricos de Ca125 y HE4 según tipo histológico

Tipo histológico	Número de pacientes	%	Promedio Ca125	Promedio HE4
Seroso (M)	9	60,00	394,44	213,22
Mucinoso (M)	1	6,66	50	355
Endometroide (M)	1	6,66	350	450
Endometrioma (B)	3	20,00	105,66	64,33
Teratoma maduro (B)	1	6,66	40	75

Leyenda: (M) Maligno (B) Benigno.

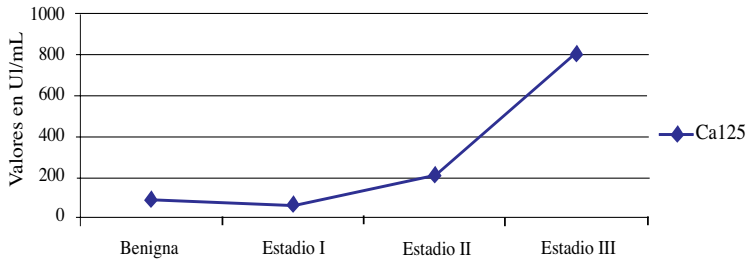

Figura 3. Relación marcador tumoral y estadio.

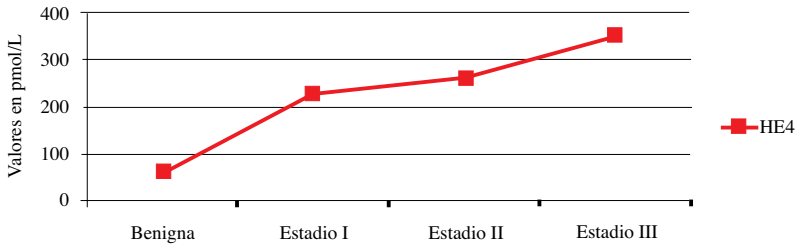

Figura 4. Relación marcador tumoral y estadio.

De las 15 pacientes que conforman el estudio, el 60 % presentaron diagnóstico para cáncer de ovario seroso papilar, 6,66 % cáncer de ovario mucinoso e igual porcentaje de cáncer endometroide. Un 26,67 % de las pacientes fueron casos benignos siendo la tumoración de mayor presencia en esta muestra el endometrioma.

El coeficiente de correlación (llamado también momento producto de Pearson), es una medida de la relación entre dos características y se simboliza por "r". Este valor oscila desde -1 a +1, en el que describe una línea negativa perfecta para -1 y una línea positiva perfecta para +1. Una r=0 significa que no existe ninguna relación entre las dos variables o características a comparar. Si observamos la figura anterior, la línea que representa al HE4 tiene más forma de recta que la que representa al Ca125. Cuando el valor de "r" es 1, podemos decir que existe una relación directamente proporcional entre las variables en estudio, y cuando r tiende a -1, podemos decir que entre las variables hay una relación inversamente proporcional.

El coeficiente de correlación entre el valor del marcador Ca125 y el estadio de la paciente es r=0,85 y el valor de correlación del marcador HE4 con respecto al estadio es r=0,96. Ambos marcadores tienen valores estadísticamente significativos considerándose como bueno el del Ca125 y muy bueno el del HE4. Esto quiere decir que existe una muy buena relación directamente proporcional entre el valor del HE4 y el estadio de la enfermedad.

En cuanto al tamaño de la tumoración y el marcador tumoral, los coeficientes de correlación no dieron cifras estadísticamente significativas, es decir, que los valores de este estudio no guardan ninguna relación entre los marcadores y el tamaño de los ovarios. Para el marcador Ca 125 el valor de correlación fue negativo r=-0,23 y para el marcador HE4 el índice de correlación fue r=0,11.

Comparando los valores promedios de los marcadores en cuanto al diagnóstico de paciente sano, el HE4 fue el mejor. Este marcador arrojó valores promedio de 60,75 pmol/L, recordando que este marcador tumoral es negativo para cifras menores o iguales a 70 pmol/L. Por el contrario, el Ca125 tuvo un promedio de 89,25 UI/mL y su valor teórico negativo es de cifras menores o igual a 35 u/mL.

DISCUSIÓN

A pesar del desarrollo de nuevos tratamientos y terapias diseñadas para mejorar la tasa de supervivencia global, el cáncer de ovario sigue siendo el más mortal del tracto reproductor femenino. La tasa de supervivencia a cinco años es del 90 % cuando la enfermedad se limita a los ovarios, pero esta supervivencia general es escasa, porque solo el 25 % de los casos se encuentran en etapa temprana. Desafortunadamente, la mayoría de los casos son diagnosticados en las etapas tardías de la enfermedad, cuando las tasas de supervivencia a cinco años son inferiores al 20 %, debido a que la mayoría de las pacientes presentan enfermedad metastásica. Esto además contribuye a empeorar el pronóstico. La falta de señales precisas de alerta temprana, es uno de los factores que contribuyen más al hecho de que solo 25 % de los tumores de ovario se identifican en el estadio I [18].

La incidencia de cáncer de ovario en el año en estudio en nuestro centro, fue de 9,22 %, lo cual representa una frecuencia de 1:11 casos de la esfera ginecológica, cifras estas que no difieren de los valores de incidencia a nivel nacional e internacional. Las cuales oscilan entre el 9 % y 16 %.

El Ca125 es todavía el único marcador tumoral recomendado como un indicador de diagnóstico o pronóstico y para el seguimiento de recurrencia de la enfermedad después de la cirugía y la

quimioterapia adyuvante [19-21]. El principal inconveniente del Ca125 es la falta documentada de especificidad, este marcador puede mostrar niveles superiores al percentil 95 de los valores normales en una proporción significativa de mujeres con enfermedades benignas o malignas [22]. Por consiguiente, ha habido muchos esfuerzos para mejorar el rendimiento diagnóstico del Ca125. Entre ellos, una relevancia importante se ha atribuido recientemente al HE4, que es uno de los marcadores más prometedor para la mejora de la sensibilidad y especificidad. El nivel de corte para el HE 4 es de 70 pmol/L y representa un biomarcador capaz de dilucidar, junto al Ca 125 una patología cancerígena (cáncer de ovario), cuando exista la sospecha de malignidad en presencia de tumoraciones pélvica, descritas en estudios de imágenes [23].

En este estudio, se investigó el papel de HE4 solo y en combinación con Ca125 en la evaluación de pacientes con cáncer de ovario epitelial, sin importar el estado hormonal (pre o posmenopáusica). Los resultados iniciales en HE4 pruebas de este estudio confirman la alta sensibilidad y especificidad de esta molécula sobre Ca125 para cáncer epitelial de ovario (90 % frente a 83 % y 75 % vs. 66 %, respectivamente).

Los valores del área bajo la curva (AUC) resultantes eran 0,96 para HE4 (con índice de confiabilidad del 95 % 0,90 a 1,0) y 0,82 para Ca125 (índice de confiabilidad del 95 % 0,70-0,94) ("estadísticamente significativo" P < 0,01), lo que los haría factible para su uso como marcadores tumorales. También han investigado la utilidad de HE4 para diferenciar los cánceres de ovario de condiciones ginecológicas benignas. Esta conclusión coincide con varios investigadores que informaron que el HE4 tiene una ventaja clara sobre la especificidad del Ca125 y también una mayor sensibilidad para el cáncer de ovario epitelial en general y en las etapas tempranas de la enfermedad [24-28].

El HE4 y Ca125 no solo se encuentran en el carcinoma de ovario, los niveles anormales también se pueden encontrar en algunas condiciones benignas o de otros tumores malignos ginecológicos y no ginecológicos, por ejemplo, de mama, de páncreas y cáncer de endometrio. Estos resultados implican que HE4 y Ca125 no son especialmente específicos para el cáncer de ovario [29].

Otro estudio demostró que HE4 podría estar asociado con las defensas inmunitarias innatas del pulmón, fosas nasales y cavidad oral [30]. Varios autores también han investigado la utilidad de HE4 en otros tumores malignos, incluyendo el carcinoma de células de transición del tracto urinario y cáncer de endometrio [31].

Los límites de cualquier marcador tumoral único para la detección del cáncer de ovario epitelial, se han tratado en varias experiencias recientes, en la que un enfoque múltiple se ha perseguido con el fin de lograr una mejor exactitud de diagnóstico [32-38]. Combinando los dos marcadores (Ca125 y HE4), mostraron una mayor sensibilidad al 96,7 %, y el aumento de VPP. Hubo un aumento de 12,4 % en VPP para Ca125 en comparación con HE4 (16,3 % frente a 3,9 %). La mejora de la VPP no solo significa menos referencias inapropiadas y sus costos asociados, sino también una reducción en el número de laparotomías línea media, que sigue siendo el estándar de cuidados para las mujeres con sospecha de cáncer de ovario epitelial.

La correlación entre los niveles de Ca125 y HE4, se calcularon mediante la prueba de rangos de Spearman, donde la mayor parte de los valores medidos, tendía a ser mayor para ambos marcadores. Sin embargo, el grado de correlación no era tan fuerte (r = 0,5), y había algunos resultados discordantes. Esto significa que cada marcador fue elevado al mismo tiempo o bajo algunas condiciones diferentes, y estos también son compatibles con la necesidad de combinar los dos marcadores.

Los aumentos en los dos marcadores fueron

más evidentes en ciertos tipos histológicos de cáncer de ovario, informa que HE4 proteínas o genes se expresaron firmemente en, células seroso papilar, endometrioide. Sin embargo, otras histologías de cáncer de ovario o tumores malignos no ginecológicos incluyendo el carcinoma ductal invasivo de mama, carcinoma de células de endometrio, pancreático-biliar y renales, también mostraron expresiones fuertes o débiles de HE4 proteína [13]. En este trabajo el tipo histológico predominante observado fue el seroso, seguido por el endometrioide y mucinoso; asimismo, ambos marcadores tumorales HE4 y Ca125 estaban relacionados con el estadio tumoral y el tipo histológico, con la concentración más baja en el subtipo mucinoso (mediana de 66 UI/mL, para Ca125, y la mediana de 159 pmol/L, para HE4) y la elevación de HE4 o Ca125 era evidente en los subtipos serosos (mediana de 285 UI/mL, para Ca125, y la mediana de 305 pmol/L, para HE4), pero no era evidente en otro tipo histológico. Moore y col., investigaron la variación en la expresión de 21 marcadores diferentes de acuerdo con los subtipos de cáncer de ovario, y concluyó que la mayoría de los marcadores difieren significativamente entre los tipos histológicos [12].

Además de la búsqueda de marcadores específicos para la determinación de las primeras etapas de cualquier forma de cáncer, es tan importante para encontrar marcadores capaces de seguir a la remisión de la enfermedad como la respuesta a la terapia. La sugerencia de que el HE4 es un buen indicador para la remisión de la enfermedad, fue reportada por un estudio de seguimiento por Allard y col., en el que se demostró que los valores de HE4 se correlacionan con la respuesta clínica al tratamiento o la remisión de la enfermedad, tal como se documenta por imágenes de tomografía axial computarizada [26].

En este estudio se evidenció que el grupo etario donde se observó mayor frecuencia de cáncer de ovario, fue el comprendido entre 29 a 39 años; siendo esto de gran significancia porque no es el grupo etario característico para su presentación, según la literatura. No se observaron efectos adversos atribuibles a las pacientes con la utilización del HE4 como biomarcador; mostró en cambio valores diagnósticos comparables e incluso superiores al Ca125 como marcador tumoral para la detección de cáncer de ovario y fue más sensible en la detección de las primeras etapas de cáncer de ovario y más específica, en comparación al Ca125. Se debe considerar que la sensibilidad y especificidad del HE4 y Ca 125 para la detección del cáncer de ovario, son elevadas, por lo que se puede considerar el uso combinado de estos biomarcadores para el diagnóstico y seguimiento de esta patología mejorando la utilidad de Ca125 como un marcador tumoral en el cáncer de ovario, lo que podría permitir mejorar la detección de cáncer de ovario en comparación con el uso de cualquiera de marcador solo, para la discriminación de lesiones benignas de las malignas ováricas.

RECOMENDACIONES

Aplicar el uso de HE4 como biomarcador en conjunto con el CA 125, en pacientes que cursen con masas pélvicas.

Se sugiere incluir el biomarcador HE4, como marcador alternativo en el manejo (diagnóstico y seguimiento) de masas pélvicas con altas sospechas de cáncer de ovario, en el Servicio de Ginecología Oncológica del SOH-IVSS.

Queda abierto el camino a nuevos estudios prospectivos, de ser posible comparativos con otros agentes (Biomarcadores) que apoyen los hallazgos de este estudio.

REFERENCIAS

1. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. Methods Mol Biol. 2009;472:413-437.
2. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Int J Gynaecol Obstet. 2006;95(Suppl 1):S161-192.
3. Du Bois A, Herrstedt J, Hardy-Bessard AC, Muller HH, Harter P, Kristensen G, et al. Phase III trial of carboplatin plus paclitaxel with or without gemcitabine in first line treatment of epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28(27):4162-4169.
4. Pecorelli S, Pasinetti B, Tisi G, Zigliani L, Odicino FE, Sobin LH. Ovarian and fallopian tube cancer. TNM online. Disponible en: URL: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/0471463736.tnmp34.pub2/abstract.
5. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T, Vermorken J, Avall-Lundqvist E, Bookman M, et al. Consensus statements on the management of ovarian cancer: Final document of the 3rd International Gynecologic Cancer Intergroup Ovarian Cancer Consensus Conference (GCIG OCCC 2004). Ann Oncol. 2005;16(Suppl 8):viii7–viii12.
6. Clauss A, Lilja H, Lundwall A. A locus on human chromosome 20 contains several genes expressing protease inhibitor domains with homology to whey acidic protein. Biochem J. 2002;368(Pt 1):233-242.
7. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, LuWG, Xie X, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. Expert Rev Mol Diagn. 2009;9(6):555-566.
8. Hwang J, Na S, Lee H, Lee D. Correlation between preoperative serum levels of five biomarkers and relationships between these biomarkers and cancer stage in epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol. 2009;20(3):169-175.
9. Willmott LJ, Fruehauf JP. Targeted therapy in ovarian cancer. J Oncol. 2010;2010:740472.
10. [No authors list]. US Cancer statistics working group, United States cancer statistics: 1999-2006. Incidence and mortality Web-based report, Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, and National Cancer Institute, Atlanta (GA), 2010. Disponible en: URL: http://www.cdc.gov/uscs.
11. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2009;112:40-46.
12. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2008;108(2):402-408.
13. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: A case control prospective study. Tumour Biol. 2013;34(1):571-576.
14. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, et al. Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2010;116(3):378-383.
15. Kilpatrick ES, Lind MJ. Appropriate requesting of serum tumor markers, BMJ. 2009;339:b3111.
16. Sonntag O. Analytical interferences and analytical quality. Clin Chim Acta. 2009;404(1):37-40.
17. Chien J, Fan JB, Bell DA, April C, Klotzle B, Ota T, et al. Analysis of gene expression in stage I serous tumors identifies critical pathways altered in ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2009;114(1):3-11.
18. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: Prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. Br J Cancer. 2011;104(5):863-870.
19. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. Development of a multimarket assay for early detection of ovarian cancer. J Clin Oncol. 2010;28 (13):2159-2166.
20. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(9):2480-2487.
21. Rustin GJ, Vergote I, Eisenhauer E, Pujade-Lauraine E, Quinn M, Thigpen T, et al. Definitions for response and progression in ovarian cancer clinical trials incorporating RECIST 1.1 and CA 125 agreed by the Gynecological Cancer Intergroup (GCIG). Int J Gynecol Cancer. 2011;21(2):419-423.
22. Park Y, Kim Y, Lee EY, Lee JH, Kim HS. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. Int J Cancer. 2012;30(5):1136-1144.

23. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer, from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. Clin Biochem. 2011;44:884-888.

24. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P, McIntosh M, et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17(9):2480-24877.

25. Bast Jr RC. CA 125 and the detection of recurrent ovarian cancer: A reasonably accurate biomarker for a difficult disease. Cancer. 2010;116(12):2850-2853.

26. Allard J, Somers E, Theil R, Moore RG. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol. 2008;26(Suppl 15):5535.

27. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18(5):1365-1372.

28. Paek J, Lee SH, Yim GW, Lee M, Kim YJ, Nam EJ, et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011;158(2):338-342.

29. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J, Bormer OP, Abeler VM, Trope CG. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA 125 levels in ovarian cancer: New aspects and multivariate analysis. Obstet Gynecol. 1992;79(6):1002-1010.

30. Makar AP, Kristensen GB, Børmer OP, Trope´ CG. Is serum CA 125 at the time of relapse a prognostic indicator for further survival prognosis in patients with ovarian cancer? Gynecol Oncol. 1993;49(1):3-7.

31. Colakovic V, Lukic L, Mitrovic S, Jelic S, Susnjar J, Marinkovic J. Prognostic value of CA125 kinetics and half-life in advanced ovarian cancer. Int J Biol Markers. 2000;15(2):147-152.

32. Gundogdu F, Soylu F, Erkan L, Tatli O, Mavi S, Yavuzcan A. The role of serum CA-125 levels and CA-125 tissue expression positivity in the prediction of the recurrence of stage III and IV epithelial ovarian tumors (CA-125 levels and tissue CA-125 in ovarian tumors). Arch Gynecol Obstet. 2011;283(6):1397-1402.

33. Gupta D, Lis CG. Role of CA125 in predicting ovarian cancer survival-a review of the epidemiological literature. J Ovarian Res. 2009;2:13.

34. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, et al. Preoperative CA 125 levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2002;100(1):59-64.

35. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, Ragard LR, Williams CR, Xu JL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) Screening trial. Gynecol Oncol. 2008;110(3):383-389.

36. Sevinc A, Adli M, Kalender ME, Camci C. Benign causes of increased serum CA-125 concentration. Lancet Oncol. 2007;8(12):1054-1055.

37. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: Is it really useful? Clin Chem Lab Med. 2011;49(3):521-525.

38. Cecchi E, Lapi F, Vannacci A, Banchelli G, Mazzei T, Mugelli A. Increased levels of CA 125 and CA 19.9 serum tumor markers following cyclic combined hormone replacement therapy. J Clin Pharm Ther. 2009;34(1):129-132.