



Facultad de Medicina

**Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e
Inmunología**

Universidad de Málaga

Tesis Doctoral

**Evaluación del marcador HE4, CA125 e Índice
ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas
anexiales**

Marta Martínez Díez

10 Noviembre, 2015

Directores de Tesis:

Dr. Luis Córdor Muñoz

Dr. Ernesto González Mesa



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Marta Martínez Díez

 <http://orcid.org/0000-0001-5410-7207>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



A mis padres

“ ...con la idea clavada en el corazón de que trabajamos con instrumentos imperfectos y con medios de utilidad insegura, pero con la conciencia cierta de que hasta donde no puede llegar el saber, llega siempre el amor” (Gregorio Marañón)



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Agradecimientos

Es de bien nacido ser agradecido. En mi caso, supone un agradecimiento sincero y no se debe a unas normas de cumplimiento obligado, sino a la necesidad de corresponder con todos aquellos que me han ayudado y que han contribuido a la realización de este trabajo.

En primer lugar me gustaría agradecer a mis Directores de Tesis la confianza depositada en mí, así como la ayuda prestada. Sin ellos este trabajo no hubiera sido posible en absoluto.

Agradezco al Dr. Luis Cóndor Muñoz su dedicación, interés y por encima de todo, la enseñanza que se deriva de quien adquiere un compromiso y lo cumple indefectiblemente por encima de cualquier dificultad, con una entrega tan loable como ejemplar.

Al Dr. González Mesa, agradezco su apoyo constante, su infinita paciencia y el guiarme sin descanso en la consecución de la tesis. Su capacidad de trabajo me ha servido de aleccionamiento. Sus ánimos, el aliento que necesitaba cuando me flaqueaban las fuerzas.

Gracias a la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio, y concretamente al Dr. Juan F. Ruiz Escalera, por su estímulo desde el principio, por contagiarme con su entusiasmo y por su ayuda continua.

Gracias a mis compañeros de Sección, en especial al Dr. Leopoldo Burgos García, por mostrarme el camino cuando me sentía perdida y porque de él he aprendido lo que es la perseverancia, y al Dr. Luna Ordoñez, por instruirme en buscar siempre el por qué de las cosas y en la necesidad de la autocrítica para ser un buen médico.

Gracias a la Dra. Josefa Sánchez la Fuente, por su inestimable ayuda tanto profesional en el campo de la Radiología, como personal.

Gracias al Dr. Bernardo Weil, por solventarme las dudas relacionadas con la Anatomía Patológica siempre con una sonrisa, y transmitirme su pasión por esta Especialidad de la Medicina.

Gracias a la Dra. Francisca Rius Díaz, por su inestimable ayuda en el campo de la Estadística.

Gracias a Dña. Remedios Perea Toledo, alma de la consulta 21, por su capacidad de cambiar mi estado de ánimo taciturno al inicio de la mañana por la falta de sueño, por sus ánimos y por su disposición a ayudarme siempre que lo necesitara.

Gracias a la Séptima Planta, a los que están y a los que se fueron, por ser mi ejemplo de lucha y determinación, por enseñarme que lo que no calma la Medicina lo calma un abrazo, un apretón de manos, una mirada, una risa...

Mi agradecimiento también al personal de quirófano por su ayuda en la recogida de muestras.

Agradezco también a mis amigas del alma el aliento y la comprensión ante el tiempo arrebatado para la realización de esta tesis. Gracias también a mis compañeros de trabajo, en especial a los que se han embarcado como yo en esta aventura y a aquellos que lo hicieron y mejor me han entendido y apoyado, sobre todo la Dra. Celia Cuenca Marín.

Reservo estas últimas palabras a mis padres, a los cuales dedico este trabajo y además tengo mucho que agradecer. Gran parte de la culpa que retomara este trabajo la ha tenido mi padre. Papá, con este trabajo cierro el círculo: me dedicaste tu tesis en tus albores como médico, y yo te dedico la mía cuando está cerca tu merecida retirada. Has sido mi Maestro, con mayúsculas, y por encima de todo lo que me has enseñado, destacaría además de la pasión por la Medicina, la necesidad y el deber de escuchar al

paciente; que en el quirófano, además de no perder nunca la elegancia, hay que disfrutar; y que al compañero jamás se le deja solo. Dos de ellas derrochan la humanidad que te caracteriza, la otra, el don que tienes para la cirugía, y todas estas enseñanzas, junto con las vivencias que hemos pasado juntos, y nos quedan por pasar, permanecerán grabadas en mi mente así como en mi corazón. Mamá, has sido mi ejemplo a seguir desde el otro lado, el lado del paciente. Me has enseñado a afrontar los malos momentos con valentía, a luchar con una sonrisa, el poder de la risa, y a disfrutar de los pequeños pero no por ello banales placeres que nos da la vida. A los dos, gracias de corazón, así como también agradezco a la vez que pido perdón a mis hermanos y sus familias, por el tiempo que he sacrificado y no he podido estar con ellos.

A todos los que me ayudaron, a todos los que robé tiempo, a los que luchan ... mil gracias.

Marta Martínez Díez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Resumen

Introducción

Las masas anexiales son un hallazgo común en la práctica ginecológica, y a menudo se presentan dilemas tanto en el diagnóstico como en su manejo. El fin último del manejo de las mismas es el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, el cual presenta una supervivencia baja en estadios avanzados y frente al cual todavía no existe métodos de screening. En la actualidad, el CA125 es el marcador tumoral recomendado tanto en la Oncoguía SEGO del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 como en las guías NCCN 2015 para establecer un diagnóstico frente a una masa anexial sospechosa o como ayuda en la detección de carcinoma ovárico residual en pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea. Sin embargo, no es recomendado como método de detección precoz en pacientes asintomáticas, dada su falta de sensibilidad para el diagnóstico de cánceres de ovario en estadio I, así como su falta de especificidad.

Hipótesis principales

1. El marcador tumoral HE4, aplicado a las pacientes de nuestro medio, presenta una capacidad diagnóstica mayor al CA125 en el diagnóstico diferencial de las masas ováricas, principalmente en pacientes premenopáusicas.
2. El Índice ROMA tiene una mayor capacidad diagnóstica que los marcadores HE4 y CA125 considerados aisladamente para la valoración de las tumoraciones ováricas en pacientes posmenopáusicas.
3. El Índice ROMA y HE4 poseen una mejor capacidad diagnóstica que el Risk of Malignancy Index (RMI) en el diagnóstico diferencial de masas anexiales.

Material y Método

Estudio prospectivo, de tipo observacional, de una muestra de 96 pacientes intervenidas quirúrgicamente por masas o quistes anexiales sospechosos en el Hospital Materno Infantil de Málaga, Hospital Comarcal de Antequera y Hospital Comarcal de la Axarquía, a las cuales se les determinó los marcadores tumorales CA125, HE4, CA19.9, y los Índices de Riesgo ROMA y Risk of Malignancy Index (RMI), con objeto de valorar el nuevo marcador HE4 y el Índice ROMA frente al marcador existente (CA125).

Para la realización del estudio se ha tomado como muestra aquellas pacientes derivadas a cirugía por masas o quistes anexiales desde Enero de 2014 hasta agosto de 2015, que cumplieran con unos criterios de inclusión y exclusión, por la necesidad de un resultado histopatológico que permitiera comparar el diagnóstico de sospecha con un diagnóstico definitivo y poder evaluar los marcadores CA125 y HE4, el Índice ROMA y el RMI.

Resultados

Un total de 96 pacientes fueron derivadas a cirugía por masas o quistes anexiales, siendo diagnosticadas 40 pacientes (41.7%) de una patología benigna, 40 pacientes (41.7%) de un tumor maligno de ovario, 6 pacientes (6.25%) de tumor ovárico borderline y 10 (10.4%) de un tumor metastásico. En cuanto a los tumores malignos de ovario, 22 fueron serosos, 2 mucinosos, 3 endometrioides, 10 de células claras, 2 mixtos epiteliales y mesenquimales y un tumor germinal. La sensibilidad del marcador CA125 fue mayor (97.5%), que la sensibilidad del marcador HE4 y que la del Índice ROMA (90% y 95%, respectivamente). Sin embargo, el marcador HE4 demostró la mayor especificidad, con un 87.5%, frente al 62.5 % y 77.5% del CA125 e Índice ROMA.

En el caso de las pacientes premenopáusicas, el AUC del marcador HE4 es claramente superior al del CA125 ($AUC_{HE4\text{ PRE}} = 0.960$ [IC 0.909-1.000] vs $AUC_{CA125\text{ PRE}} =$

0.823 [IC 0.705-0.942]). En las pacientes posmenopáusicas, sin embargo, el AUC mayor es el del Índice ROMA ($AUC_{I.R POS} = 0.896$ [IC 0.833-0.958]), seguido del AUC del marcador HE4 ($AUC_{HE4 POS} = 0.886$ [IC 0.778-0.995]) , siendo el menor el AUC del marcador CA125 ($AUC_{CA125 POS} = 0.770$ [IC 0.627-0.914]).

Conclusiones

Nuestros resultados muestran, en consonancia con lo publicado hasta ahora, que el marcador HE4 mejora la especificidad del CA125 a la hora de diferenciar entre patología benigna y maligna, presentando además una mejor capacidad diagnóstica en pacientes premenopáusicas que el CA125. El Índice ROMA posee mayor capacidad diagnóstica en pacientes posmenopáusicas. Tanto el marcador HE4 como el Índice ROMA, poseen una mejor capacidad diagnóstica que el Risk of Malignancy Index (RMI) para el diagnóstico diferencial de masas anexiales, según se desprende de los valores de AUC obtenidos, por lo que de acuerdo con la evidencia disponible, podemos concluir que el marcador HE4 y el Índice ROMA superan al marcador CA125 en el diagnóstico diferencial de masas anexiales, siendo herramientas útiles en el diagnóstico del cáncer de ovario.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Índice

Introducción	3
Cáncer de ovario	11
Epidemiología	11
Histología de los tumores malignos de ovario.....	13
Nuevo sistema de clasificación: Tumores tipo I y tipo II.....	16
Cánceres de ovario hereditarios	19
1. Cáncer hereditario germinal (CMOH).....	19
2. Síndrome de Lynch (CCHNP).....	21
3. Síndrome de Peutz-Jeghers.....	22
4. Síndrome de Cowden.....	22
5. Síndrome de Li-Fraumeni.....	22
Clínica del cáncer de ovario	22
Marcadores tumorales y algoritmos existentes.....	24
Marcador tumoral Ca 125.....	25
Distribución del marcador CA125 en los tejidos.....	25
Factores que influyen sobre el marcador CA125.....	26
CA125 y patología benigna.....	26
CA125 y tumores asociados.....	27
Marcador tumoral HE4.....	28
Distribución del marcador HE4 en los tejidos.....	29
HE4 y tumores asociados.....	29
Niveles de HE4. Causas que lo modifican.....	30
HE4 y embarazo.....	31
HE4 y hábito tabáquico.....	32
HE4 y peso corporal.....	32
HE4 y patología benigna.....	33
HE4 y diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna.....	34
HE4 y pronóstico.....	35
HE4, recurrencia y monitorización.....	36
Mesothelina.....	38
Inhibina	38
Osteopontina.....	39
Antígeno carbohidrato 72-4	39
Índice ROMA	40
Risk of Malignancy Index (RMI).....	43
Técnicas de imagen	44
Ecografía transvaginal.....	46
Resonancia magnética nuclear (RMN).....	57
Tomografía axial computerizada (TAC).....	58
Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía computerizada.....	58
Comportamiento de los marcadores CA125, HE4 e Índice ROMA en la patología ginecológica benigna.....	59
Comportamiento de Ca 125, HE4 e Índice ROMA en la patología ginecológica maligna	63

Hipótesis de trabajo	73
Hipótesis principales	73
Objetivos generales relacionados con la primera hipótesis.....	73
Objetivos específicos relacionados con la primera hipótesis.....	73
Objetivos generales relacionados con la segunda hipótesis.....	74
Objetivos específicos relacionados con la segunda hipótesis.....	74
Objetivos generales relacionados con la tercera hipótesis.....	75
Objetivos específicos relacionados con la tercera hipótesis.....	75
Material y Método	81
Tipo de estudio	81
Marco del estudio	81
Participantes	81
Criterios de inclusión en el estudio	82
Criterios de exclusión del estudio	82
Tamaño muestral	83
Descripción de la muestra	85
Edad media de las pacientes.....	85
Status menopáusico de las pacientes	86
Sintomatología en el momento del diagnóstico.....	86
Pruebas radiológicas solicitadas	87
Diagnóstico de sospecha radiológico.....	88
Programación de las pacientes en función de diagnóstico de sospecha.....	90
Instrumentos	91
Procedimiento	91
Reclutamiento de las pacientes	91
Obtención y tratamiento de las muestras.....	92
Determinación de los marcadores e índice ROMA.....	92
Determinación de HE4, CA125 y CA19.....	92
Cálculo del Índice ROMA.....	96
Puntos de corte establecidos para los marcadores tumorales: CA125, HE4, CA19.9.....	97
Recogida de datos	98
Variables del estudio	99
1. Variables clínicas:.....	99
2. Variables analíticas	100
3. Variables relacionadas con las pruebas de imagen:.....	102
4. Variables relacionadas con la cirugía:	104
5. Variables relacionadas con el diagnóstico anatómo-patológico definitivo.	105
Análisis estadístico de los datos.....	108
Estadística descriptiva.....	108
Estadística analítica o inferencial.	108
Protección de datos	110
Resultados	113
Diagnósticos Anatómo-patológicos	113

Distribución de la patología en función del status menopáusico.....	114
Patología Benigna	115
Tumores Malignos de ovario	115
Status menopáusico en la Patología Maligna	116
Estadios al diagnóstico	116
Distribución de los estadios de los Tumores Malignos de Ovario en función del status menopáusico	117
Tumores tipo I y tipo II.....	118
Resultados generales relacionados con la primera hipótesis.....	123
1.Sensibilidad, Especificidad, y Valores Predictivos del marcador HE4 en la muestra estudiada.	123
2. Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos del marcador CA125 en la muestra estudiada.	124
3. Comparar la capacidad diagnóstica de ambas pruebas para el diagnóstico de las masas anexiales en la muestra estudiada.	127
Resultados específicos relacionados con la primera hipótesis.....	129
1.a Calcular la capacidad diagnóstica del test HE4 en subgrupos de pacientes pre y posmenopáusicas.	129
1.b Calcular la capacidad diagnóstica del test HE4 en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cáncer de ovario.	130
2.a Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes pre y posmenopáusicas.....	133
2.b Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cáncer de ovario.....	134
3.a. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.....	135
3.b. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes con estadios iniciales y avanzados de cánceres de ovario.	135
Resultados generales relacionados con la segunda hipótesis.....	136
1.Calcular Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos del Índice ROMA para el diagnóstico diferencial de cáncer de ovario en la muestra estudiada.....	136
2.Comparar Sensibilidad, Especificidad y valores predictivos de HE4, CA125 e Índice ROMA para el diagnóstico de cáncer de ovario en la muestra estudiada.	137
Resultados específicos relacionados con la segunda hipótesis.....	138
1.a. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.	138
1.b. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.	139
2.a. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4 y CA125 para el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.....	140
2.b. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4 y CA125 para el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.....	140

Resultados generales relacionados con la tercera hipótesis.....	141
1. Calcular Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de RMI para el diagnóstico diferencial de cáncer de ovario en la muestra estudiada.	141
2. Comparar Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de HE4, CA125, ROMA y RMI para el diagnóstico de cáncer de ovario en la muestra estudiada.....	141
Resultados específicos relacionados con la tercera hipótesis.....	143
1.a. Calcular la capacidad diagnóstica de RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.....	143
1.b. Calcular la capacidad diagnóstica de RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.....	144
2.a. Comparar la capacidad diagnóstica de RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA para el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.....	145
2.b. Comparar la capacidad diagnóstica de RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA para el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.....	145
Discusión	149
Comportamiento del marcador HE4 en la muestra.....	154
Comportamiento del Índice ROMA y RMI en la muestra.....	160
Clasificación de los Tumores Epiteliales de Ovario en tipo I y tipo II.	
Comportamiento del marcador HE4.....	164
Perspectivas de futuro.....	166
Fortalezas y limitaciones del estudio	168
Fortalezas	168
Limitaciones.....	168
Conclusiones	173
Bibliografía	179
Apéndice.....	219



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Introducción



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Introducción

Las masas anexiales son un hallazgo común en la práctica ginecológica, y a menudo se presentan dilemas tanto en el diagnóstico como en el manejo de las mismas. Aunque en algunas mujeres estas masas se presentan de una forma aguda, como en una torsión ovárica, o en una rotura, la mayoría de ellas se diagnostican de una forma accidental, durante una revisión ginecológica. En estas circunstancias, es necesario hacer un diagnóstico diferencial entre una patología benigna y maligna, teniendo en cuenta, además del deseo genésico de las pacientes y por tanto la posibilidad del manejo conservador de la masa, la patología que se puede derivar de una menopausia precoz, sin olvidar el diagnóstico rápido y tratamiento quirúrgico adecuado en el caso de que se trate de una patología maligna.

En Estados Unidos, una mujer tiene un riesgo del 5-10% a lo largo de su vida de ser intervenida por una sospecha de cáncer de ovario, y de este grupo, se estima que el 13-21% lo padecerá (National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, 1994). El riesgo de una mujer de desarrollar un cáncer de ovario a lo largo de su vida es de 1 entre 70 (Reis et al., 2007).

En las pacientes premenopáusicas, estas masas son típicamente benignas, a menudo quistes funcionales, sin olvidar la endometriosis, teratomas, abscesos tubo-ováricos, hidrosálpinx o el embarazo ectópico, entre otros. Sin embargo la incidencia de patología maligna en un quiste ovárico sintomático en una paciente premenopáusica es de un 1 entre 1000, que se va incrementando hasta 3 en 1000 a los 50 años (Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2011). La prevalencia del cáncer de ovario en las mujeres posmenopáusicas por encima de los 50 años es de 1 entre 2500 (Bast et al., 2007). Es necesario también tener en cuenta los tumores borderline, frecuentes en las pacientes

premenopáusicas y que pueden limitar el deseo reproductivo a pesar de no ser tumores invasivos, y que existe también patología maligna extragenital que también puede metastatizar a los ovarios, como el cáncer de mama, colon o páncreas, entre otros.

De todo lo expuesto anteriormente, se deriva que el manejo de las masas anexiales dependa fundamentalmente de tres aspectos a considerar, como son la edad de la paciente, criterios de benignidad o malignidad, y tamaño tumoral.

Estas características junto a las determinaciones analíticas y pruebas radiológicas que se haya realizado permite clasificar las lesiones en 3 grupos:

- Masa anexial de bajo riesgo.
- Masa anexial de riesgo intermedio.
- Masa anexial de alto riesgo de malignidad.

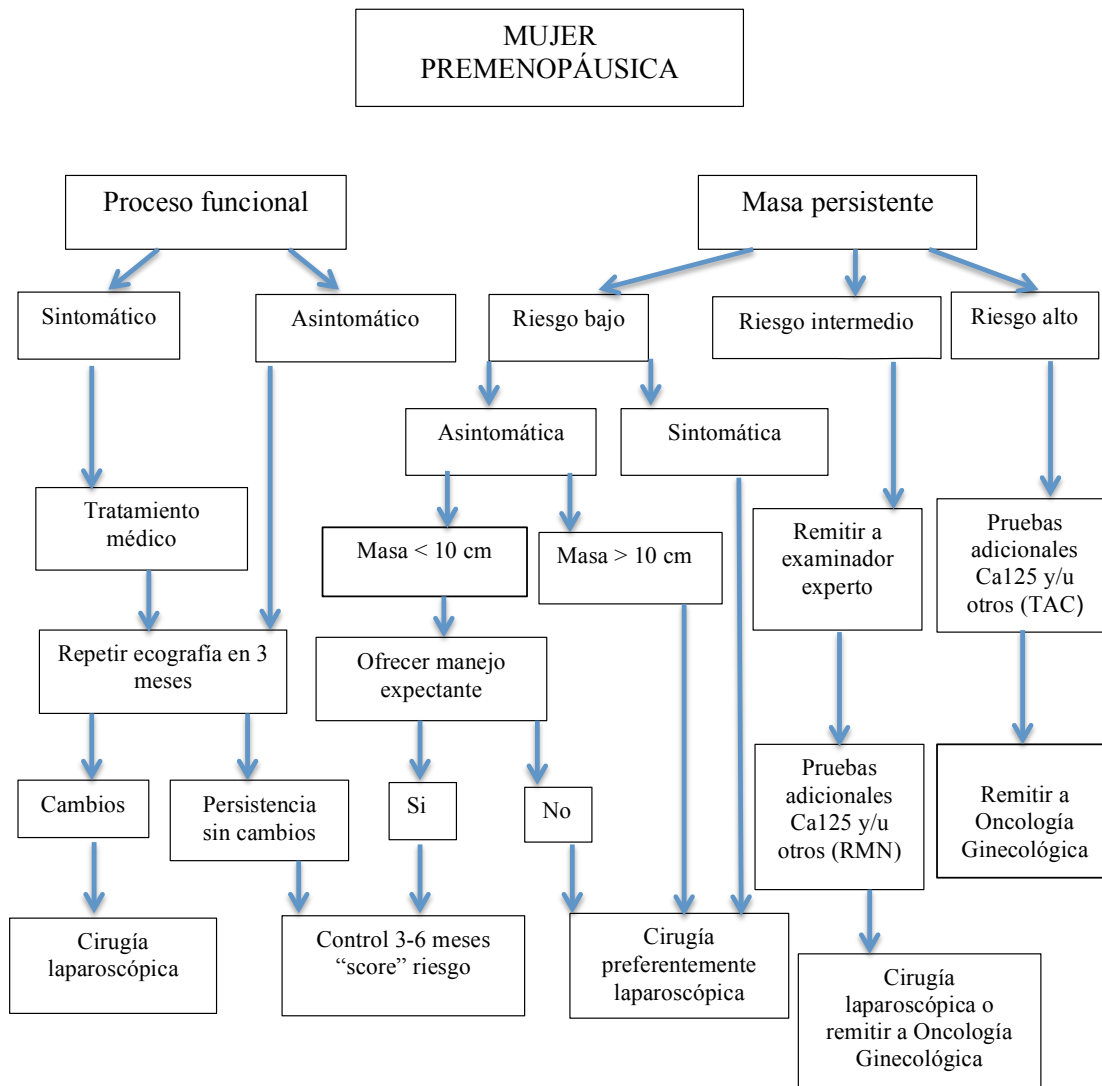
Frente a las cuales se puede actuar de varias maneras:

- Observación.
- Tratamiento quirúrgico conservador, basado fundamentalmente en la laparoscopia, “gold standard” en cuanto al abordaje de tumoraciones anexiales de características benignas tras el estudio preoperatorio por su menor morbilidad posoperatoria, recuperación más precoz y menor coste global (Medeiros et al., 2009a).
- Tratamiento quirúrgico (cirugía de estadiaje).

Es precisamente en las masas anexiales de riesgo intermedio donde reside el reto del diagnóstico diferencial de las mismas, ante la posibilidad de estar frente a una tumoración maligna ante la cual se puede tomar la opción inadecuada. Además, aparece un factor importante que afecta a la cirugía; el abordaje quirúrgico debe hacerse con la posibilidad de disponer de biopsia intraoperatoria, y con un ginecólogo-oncólogo disponible, sin olvidar que la programación quirúrgica debe hacerse en base a continuar la cirugía si la biopsia intraoperatoria informa de malignidad. En el momento sanitario actual

en el que vivimos, donde se valora la eficiencia y optimización de los recursos disponibles, es necesario tener muy en cuenta lo expuesto anteriormente, sin olvidar a la paciente, pues de su correcto tratamiento puede derivar una mejor supervivencia en el caso de que se trate de una tumoración maligna (Carney, Lancaster, Ford, Tsodikov, & Wiggins, 2002; Engelen et al., 2006).

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, establece una guía de actuación en su Protocolo sobre Masas Anexiales, en función de que la paciente sea premenopáusica o posmenopáusica (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia [SEGO], 2013).



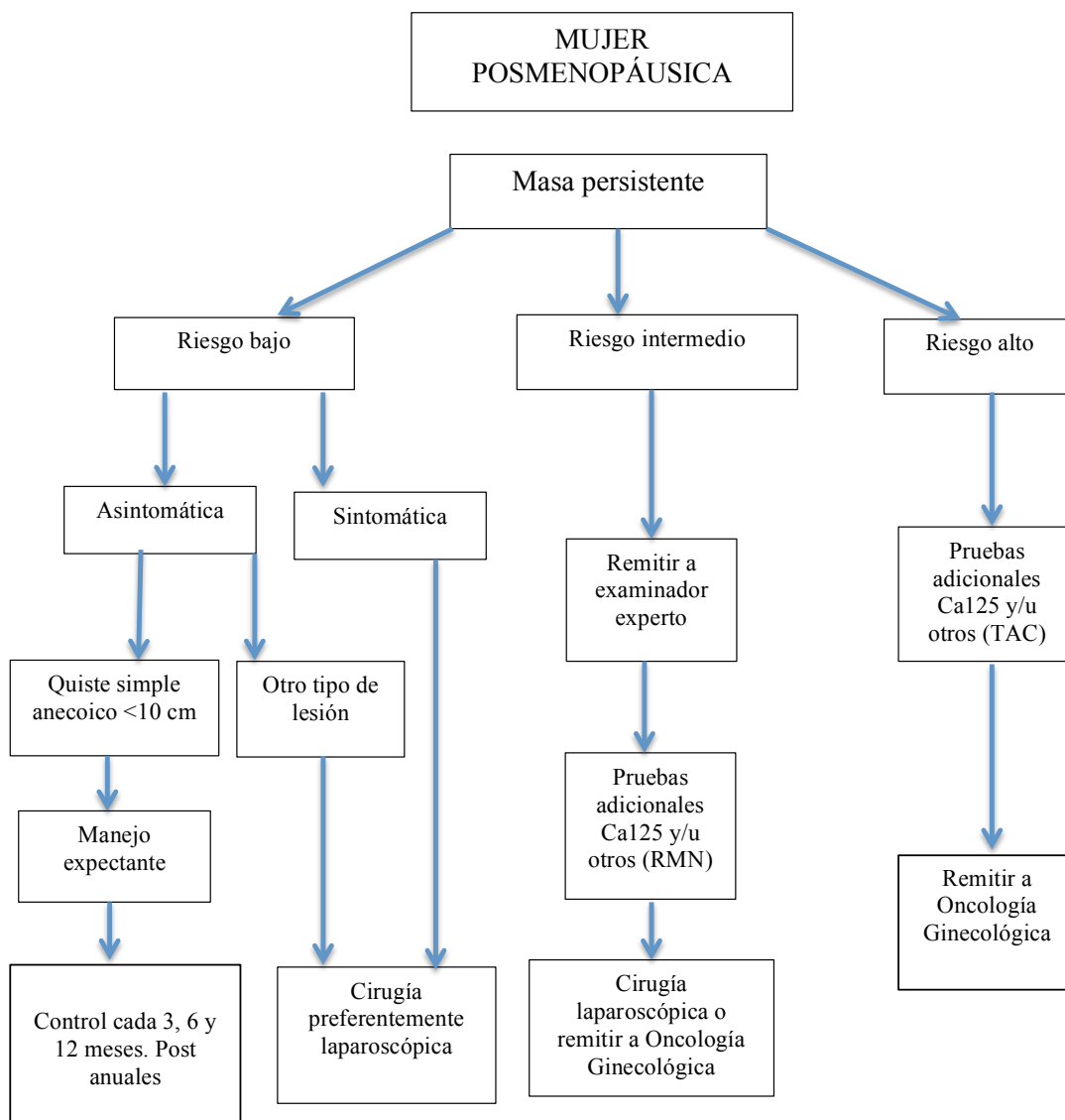
Riesgo bajo: Lesión claramente benigna. Patrón característico (quiste simple, endometrioma, teratoma, hidrosálpinx, hemorrágico...) Score bajo.

Riesgo medio: Lesión sin patrón claro de benignidad, lesión con componente sólido sin vascularización o lesión de aspecto benigno >10 cm.

Riesgo alto: Presencia de ascitis, carcinomatosis, masa con componente sólido. Score alto

Figura 1 Propuesta de actuación ante una masa anexial en mujer premenopáusica

Nota: RMN Resonancia Magnética Nuclear. TAC Tomografía Axial Computerizada. Fuente: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2013). Masas anexiales Recuperado de <http://www.prosego.com/?s=masas+anexiales>



Riesgo bajo: lesión claramente benigna. Patrón característico (quiste simple, endometrioma, teratoma, hidrosálpinx, hemorrágico...) Score bajo.

Riesgo medio: Lesión sin patrón claro de benignidad, lesión con componente sólido sin vascularización o lesión de aspecto benigno >10 cm.

Riesgo alto: Presencia de ascitis, carcinomatosis, masa con componente sólido. Score alto

Figura 2 Propuesta de actuación ante una masa anexial en una paciente posmenopáusica

Nota: RMN Resonancia Magnética Nuclear. TAC Tomografía Axial Computerizada. Fuente: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2013). Masas anexiales Recuperado de <http://www.prosego.com/?s=masas+anexiales>

Los algoritmos existentes, Risk of Malignancy Index (RMI) e Índice ROMA surgen de la dinámica del sistema americano de derivar al ginecólogo oncólogo aquellas masas malignas que requieren de una adecuada cirugía de estadiaje. En este sentido, como ya se ha expuesto, existen estudios que afirman que las mujeres que son intervenidas por ginecólogos oncólogos especializados en el manejo de pacientes con cáncer de ovario y en centros especializados tienen una menor morbilidad y mortalidad, y un incremento de la supervivencia (Giede, Kieser, Dodge, & Rosen, 2005; Earle et al., 2006; Paulsen, Kjaerheim, Kaern, Tretli, & Trope, 2006).

Tanto el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, como el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), y el American Congress of Obstetricians and Gynecologists tienen también guías para el manejo de quistes/masas anexiales (The American Congress of Obstetricians and Gynecologists, 2005; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011; National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011), en los cuales las derivaciones a los centros de referencia se basan en estos índices de riesgo de malignidad.

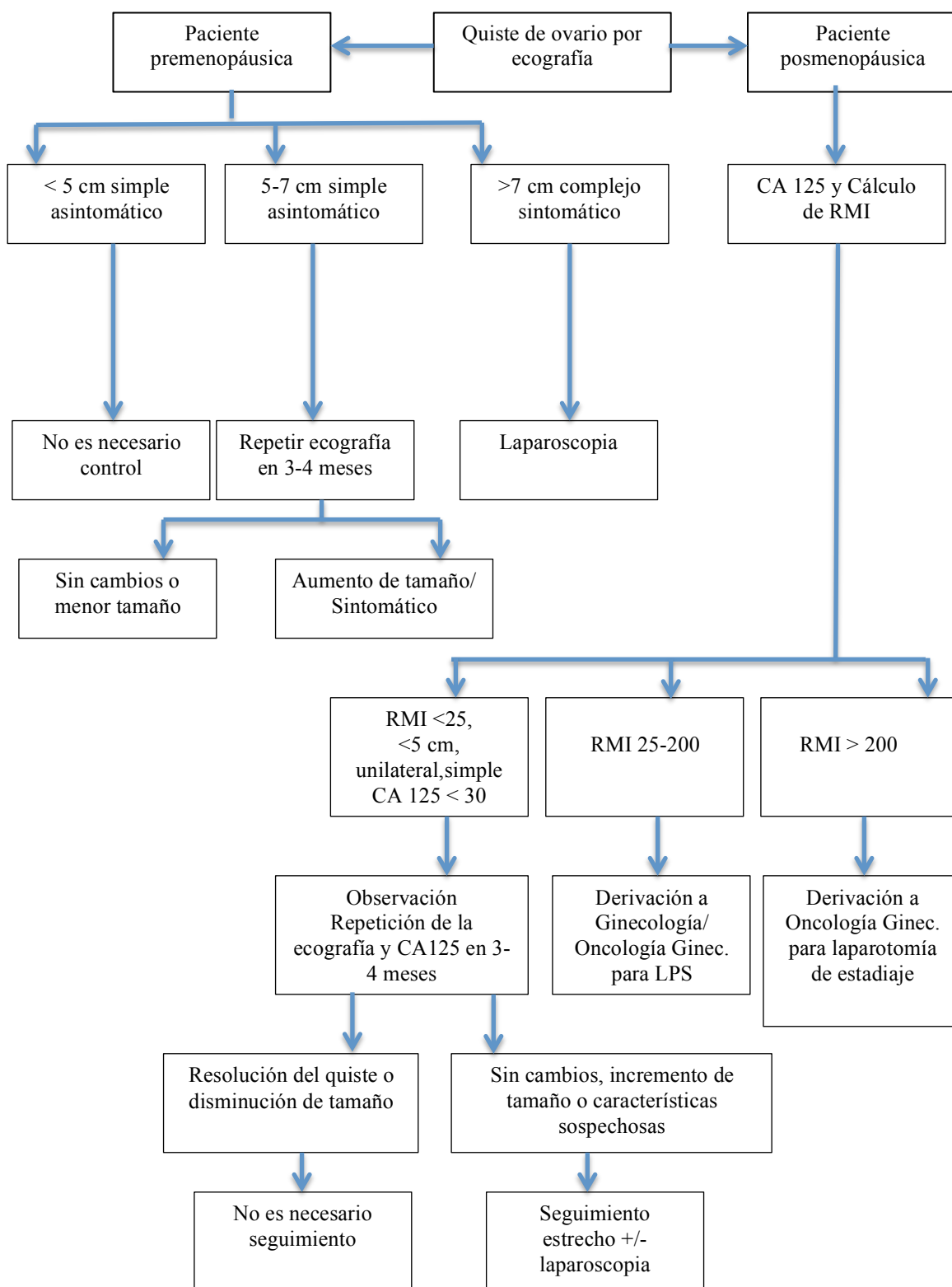


Figura 3 Manejo de los quistes ováricos

Nota: RMI Risk of Malignancy Index. Adaptado de: Yeoh, (2015). Investigation and management of an ovarian mass. Australian Family Phisician, Vol. 44

Como se deriva de los algoritmos diagnósticos expuestos, el fin último del manejo de las masas anexiales es el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, el cual presenta una supervivencia baja en estadios avanzados y frente al cual todavía no existe métodos de screening. La continua búsqueda de una estrategia que permita identificar pacientes con patología maligna, incluso mujeres asintomáticas en la población general subsidiarias de padecer un cáncer de ovario, puede depender de la habilidad de analizar los orígenes del mismo. En la actualidad los tumores de ovario se empiezan a diferenciar en función de características anatómo-patológicas y genético-moleculares. El hallazgo de marcadores que permitan un diagnóstico precoz, incluso relacionen características genéticas y moleculares del tumor con el tratamiento y respuesta al mismo es una interesante y por qué no, necesaria línea de investigación.

Tras una exposición breve de la epidemiología, tipos histológicos y clínica del cáncer de ovario, se analizarán los actuales biomarcadores, algoritmos, técnicas de imagen y estrategias de screening multimodal de las cuales dispone el ginecólogo para el diagnóstico del mismo.

Cáncer de ovario

Epidemiología

Cada año 220000 mujeres son diagnosticadas de un cáncer de ovario en el mundo (International Agency for Research on Cancer, 2008). La incidencia de la enfermedad se ha estimado en 9.4 por 100000 en los países desarrollados. En Estados Unidos, el cáncer epitelial de ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico y la quinta causa de mortalidad por cáncer en mujeres (Siegel, Zou, & Jemal, 2014).

En nuestro país, la incidencia del cáncer de ovario en el año 2012 fue de 7.7 por 100000 mujeres (3236 mujeres fueron diagnosticadas de la enfermedad), con una prevalencia estimada a los 5 años de 3.1% (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014). Ese mismo año se registraron 1887 defunciones a causa del cáncer de ovario, lo que representó el 4.42% de los cánceres entre las mujeres, ocupando el sexto lugar (Instituto Nacional de Estadística [INE], 2013).

Menos de un 40% de mujeres con cáncer de ovario se curan. Sin embargo, en los últimos 30 años, en Estados Unidos, se ha producido un incremento de dos años en la mediana de supervivencia global en las mujeres en estadios avanzados del cáncer de ovario. Datos mundiales recogidos de las últimas cuatro décadas por la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), indican que la tasa de supervivencia ha mejorado de un 26.8% en 1958 a un 49.7% en 2001. De igual manera, existen datos que muestran que la supervivencia relativa del cáncer de ovario a los 5 años ha mejorado de un 36,6% en 1975 a un 44% en 2008. Si bien la supervivencia a largo plazo no ha mejorado (esto es, curación) la supervivencia a corto plazo si lo ha hecho. Estas mejoras no pueden atribuirse a que dichos tumores se diagnostican en estadios tempranos, sino a mejoras en la cirugía y manejo médico perioperatorio, junto con una terapia adyuvante sistémica más

efectiva (Herzog et al, 2014).

En efecto, más del 70% de las mujeres a las que se diagnostican un cáncer de ovario se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad (Estadio III-IV) (Lu et al., 2013). La mayoría de estas pacientes debutan con una masa anexial, con o sin evidencia de enfermedad metastásica. En estadios iniciales de la enfermedad están asintomáticas, pero desafortunadamente cuando ya presenten síntomas tres cuartas partes tendrán metástasis regionales o a distancia. Por otro lado, hasta un 20% de las mujeres serán diagnosticadas de una masa anexial o un quiste de ovario en algún momento de su vida, y aunque sólo un pequeño porcentaje de estas masas será un cáncer de ovario, poder predecir si nos encontramos ante un cáncer de ovario puede ayudar al diagnóstico en estadios iniciales de esta patología.

El manejo inicial del cáncer de ovario se caracteriza por una cirugía de citorreducción y estadiaje. En Estados Unidos, menos del 50% de las mujeres reciben un tratamiento quirúrgico inicial por ginecólogos oncólogos. Numerosos estudios han demostrado que las pacientes que son sometidas a una completa cirugía de estadiaje por ginecólogos oncólogos obtienen una óptima cirugía de citorreducción, lo que conlleva menos complicaciones y mejores tasas de supervivencia (Giede, Kieser, Dodge, & Rosen, 2005; Earle et al., 2006; Engelen et al., 2006).

Los avances en screening han hecho posible evaluar el genoma humano con la esperanza de un mejor entendimiento en cambios genéticos y epigenéticos asociados al cáncer de ovario. The Cancer Genoma Atlas (TCGA) ha completado una extensa evaluación genómica y epigenómica de más de 300 muestras de cánceres serosos de alto grado con análisis de microarrays y secuencias paralelas asociadas a captura de híbridos (Cancer Genome Atlas Research Network, 2011) lo que ha llevado al conocimiento de que el cáncer de ovario representa un grupo muy diverso de tumores. Esfuerzos como el del

TCGA están ahora haciendo posible una mejor caracterización de los diversos subtipos (Cohen, White, Cruz, & Farias-Eisner, 2014).

Histología Tumores Malignos de Ovario

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

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

Se distinguen al menos 5 tipos diferentes (Lee et al., 2003):

1. Carcinomas Serosos de Alto Grado (HGSC): Comprenden el 70% de los carcinomas. El carcinoma de células transicionales se interpreta como una variante de estos (Mutch & Prat, 2014).
2. Carcinomas Endometrioides (EC): 10%.
3. Carcinomas de Células Claras (CCC): 10%.
4. Carcinomas Mucinosos (MC): 3%.
5. Carcinomas Serosos de Bajo Grado (LGSC): Menos de un 5%. Se incluye entre ellos el Tumor de Brenner, el cual es extremadamente raro (Mutch & Prat, 2014).

Mucho menos frecuentes son los Tumores Malignos de Células Germinales (disgerminomas, tumores del saco vitelino, y teratomas inmaduros, 3 % de los cánceres de ovario) y los Tumores Potencialmente Malignos del Estroma-Cordones Sexuales (1%- 2%, principalmente los tumores de las células de la granulosa).

Tabla 1 Clasificación de los tumores de ovario (World Health Organization)

Tumores Epiteliales
Serosos
Tumor seroso borderline
Carcinoma seroso de bajo grado
Carcinoma seroso de alto grado
Variedad con diferenciación “transicional”
Mucinosos (tipo intestinal)
Tumor mucinoso borderline
Carcinoma mucinoso
Tumores seromucinosos borderline (tumores mucinosos de tipo endocervical/ mulleriano)
Endometrioides
Tumor endometrioide borderline
Carcinoma endometrioide
De Células Claras
Tumor borderline
Carcinoma de células claras
Tumor de Brenner
Tumor de Brenner borderline
Tumor de Brenner maligno
Carcinoma Indiferenciado (es muy similar al carcinoma seroso de alto grado)
Tumores Mesenquimales
Sarcoma del Estroma Endometrial
De bajo grado
De alto grado
Tumores Mixtos Epiteliales y Mesenquimales
Adenosarcoma
Carcinosarcoma
Tumor de los Cordones Sexuales-Estroma
Tumor de células de la granulosa de tipo adulto
Tumor de células de la granulosa de tipo juvenil
Tumor de células de Sertoli
Tumor mixto de los cordones sexuales-estroma
Tumor de células de Sertoli-Leydig
Mal diferenciado con elementos heterólogos
Tumores Malignos de Células Germinales
Disgerminoma
Tumor del saco vitelino, especificar variantes
Carcinoma embrionario
Coriocarcinoma no gestacional
Carcinoma escamoso en quiste dermoide
Teratoma inmaduro
Tumores germinales mixtos, especificar
Mesotelioma
Tumor wolffiano
Carcinoma de Células Pequeñas, con hipercalcemia
Enfermedad trofoblástica, especificar mola H.; mola invasora; coriocarcinoma
Tumor de tejidos blandos, especificar:
Mixoma y otros

Linfoma , leucemia, especificar
Tumores Metástásicos, especificar

Nota Fuente: Oncoguía, S.E.G.O. (2014). Cáncer epitelial de ovario 2014. *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*. Recuperado de: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Ovario_2014.pdf

Los cánceres primarios de trompa y cánceres primarios peritoneales son patologías raras pero que comparten muchas similitudes clínicas y morfológicas con los Carcinomas Serosos de Alto Grado (HGSC): por ejemplo, el tipo más común de cáncer de ovario (Carcinoma Papilar Seroso) y el Tumor Peritoneal ocurren en mujeres con mutaciones en la línea germinal BRCA1 o 2. En estas pacientes, se ha encontrado evidencias a favor de su origen tubárico a lo largo de la pasada década, principalmente de aquellos diagnosticados en estadios iniciales (Piek et al., 2001; Callahan et al., 2007; Kindelberger et al., 2007). La evidencia de que el origen es la trompa es más débil en el caso de los HGSC esporádicos, en los cuales no se descarta un origen multicéntrico (invaginaciones mesoteliales desde la superficie ovárica o quistes corticales de inclusión, implantación del epitelio de la trompa dentro del ovario [endosalpingiosis], o del peritoneo [el llamado sistema mulleriano secundario]). Recientemente se ha hipotetizado que las células madre embrionarias citokeratina 7- positivas podrían sufrir una diferenciación mulleriana en los quistes corticales de inclusión resultantes de las invaginaciones del epitelio de la superficie ovárica. Es más, los progenitores embrionarios podrían dar lugar a una progenie neoplásica inmunofenotípicamente distinta que podría apoyar el viejo concepto de “neometaplasia mulleriana” (Crum et al., 2013). Por otro lado, se ha demostrado que la mayoría de los cánceres endometrioides o de células claras pueden surgir en los ovarios secundariamente a la endometriosis (Mackay et al., 2010).

Nuevo sistema de clasificación: Tumores tipo I y tipo II

Desde hace 10 años, se ha propuesto una nueva clasificación, diferenciando los Cánceres de Ovario en tipo I y tipo II (Shih & Kurman, 2004), basándose en diferencias clínico-patológicas y características genéticas moleculares.

Los Tipo I serían los Serosos de Bajo Grado, Endometrioides de Bajo Grado, Mucinosos y de Células Claras, los cuales se desarrollan de manera gradual a partir de lesiones precursoras bien establecidas, como tumores borderline o endometriosis. Típicamente se presentan como grandes masas confinadas en uno de los ovarios (estadios I), son indolentes y tienen buen pronóstico. Son relativamente estables genéticamente y albergan mutaciones en BRAF, KRAS, PTEN, PIK3CA, CTNNB1 (el gen que codifica la beta catetina), ARID1A y PPP2R1A pero muy raramente TP53 (Shih & Kurman, 2004; Jones et al., 2010).

Los Tipo II incluyen los Serosos de Alto Grado, Endometrioides de Alto Grado, Mesodérmicos Mixtos Malignos (Carcinosarcomas) y Carcinomas indiferenciados, los cuales se presentan en estadios avanzados (estadios III-IV) en más del 75% de los casos: crecen rápidamente y son muy agresivos. Estos tumores, de los que el Seroso de Alto Grado es el prototipo, son cromosómicamente inestables y presentan en más del 95% de los casos mutaciones TP53 (Ahmed et al., 2010; Banerjee & Kaye, 2013).

La inactivación de BRCA, bien por mutación o bien por inactivación de la expresión de BRCA ocurre en más del 40-50% de los tumores serosos de alto grado. El análisis integrado del genoma del cáncer de ovario en varios cientos de tumores, lo divide en 4 subtipos transcripcionales, e identifica mutaciones somáticas en NF1, BRCA1, BRCA2 y CDK12. De manera relevante, la reparación recombinante homóloga del daño en el DNA es defectuosa en aproximadamente el 50% de los cánceres serosos de alto grado y tanto las señales NOTCH como FOXM1 están implicadas en la fisiopatología de los tumores

serosos. Todos estos hallazgos están llevando a unos tratamientos personalizados en función del subtipo y a mutación identificada (Jayson, Kohn, Kitchener, & Lederman, 2014).

Epithelial ovarian cancer				
High-grade serous	Low-grade serous	Endometrioid	Clear cell	Mucinous
TP53 BRCA1/2 NF1 CDK12 Homologous Recombination Repair genes Pathway alterations PI3/Ras/Notch/ FoxM1	BRAF KRAS NRAS ERBB2	ARID1A PI3KCA PTEN PPP2R1A MMR deficiency	ARID1A PI3KCA PTEN CTNNB1 PP2R1A	KRAS ERBB2 ampl

Figura 4 Subtipos epiteliales y mutaciones asociadas

Nota Fuente: Adaptado de: Jayson, Kohn, Kitchener & Ledermann, 2014. Ovarian cancer Recuperado de [http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(13\)62146-7.pdf](http://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(13)62146-7.pdf)

Así, se sabe que alrededor del 15% de los cánceres de ovario (la mayoría serosos), están asociados con mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2 en la línea germinal y que más del 25% de los Cánceres Serosos de Alto Grado tienen mutaciones en BRCA1 o BRCA2.

Los genes BRCA son necesarios para la reparación normal del daño en el DNA de doble cadena mediante recombinación homóloga. Estudios recientes han demostrado que deficiencias en la recombinación homóloga pueden ocurrir en más del 50% de los cánceres serosos de alto grado debido a mutaciones en el gen BRCA, bien esporádicas o bien en la línea germinal, silencio epigenético u otras mutaciones que afectan a la recombinación homóloga (Cancer Genome Atlas Research Network, 2011; Press et al., 2008). Los pacientes con mutaciones en la línea germinal a menudo presentan tumores que muestran una quimiosensibilidad mayor a platino (y a otros quimioterápicos que dañan el DNA), lo que da lugar a una supervivencia mayor que en aquellas mujeres con cánceres de ovario

esporádicos (Bolton et al., 2012). Además de la historia familiar, que ha menudo falla en predecir las mutaciones (Alsop et al., 2012), la implicación visceral y la sensibilidad prolongada al platino son reconocidos como indicadores de presencia de mutaciones BRCA (Gourley et al., 2010).

El mecanismo que subyace a la quimiosensibilidad está relacionado con el papel tan crucial que tienen las proteínas BRCA en la recombinación homóloga. En pacientes con una deficiencia de éstas, se encuentra incrementada la vía de reparación de cadena única dependiente de la poly (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) por lo que los inhibidores de la PARP actúan en gran medida contra el tumor, porque las células son incapaces de reparar espontáneamente el daño celular. Olaparib, un inhibidor de la PARP, ha demostrado una clara respuesta frente al tumor y beneficio clínico evidente, en ensayos en fase 1 (Fong et al., 2009) y en estudios randomizados que lo comparan con la doxorubicina liposomal (Kaye et al., 2012).

Los estudios con inhibidores de la PARP se han ampliado hacia pacientes con carcinomas serosos de alto grado esporádicos y a tumores recurrentes con el BRCA mutado en la línea germinal. La administración de olaparib de mantenimiento a pacientes en recurrencia, después de demostrar respuesta al tratamiento basado en platino, ha permitido mejorar la supervivencia libre de enfermedad, con menos efectos tóxicos tras una administración prolongada. Sin embargo, las diferencias en cuanto a supervivencia no han sido demostradas, quizá porque las pacientes reciben muchas líneas de tratamiento, incluidos los inhibidores de la PARP (Ledermann et al., 2013). Estos estudios han permitido más ensayos con inhibidores de la PARP, la mayoría en monoterapia como tratamiento de mantenimiento, pues la combinación con quimioterapia citotóxica puede provocar un aumento de la mielotoxicidad. La identificación de un biomarcador predictivo, además de la mutación BRCA, sería crítica para la selección de pacientes que

se beneficiarían más de estas terapias (Jayson et al., 2014).

Cánceres de Ovario Hereditarios

1. Cáncer hereditario germinal (CMOH).

Como se ha comentado previamente, las mutaciones germinales de ovario en los genes BRCA1 y BRCA2 se encuentran en la mayoría de las familias con cáncer de mama y ovario hereditario (CMOH). Se encuentra una mutación en los genes BRCA1-2 en aproximadamente el 10% de los casos de cáncer de ovario y el 3-5% de los casos de cánceres de mama. En la población general, se estima que aproximadamente 1 de cada 300 a 1 de cada 800 personas llevan una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Las mujeres que presentan una mutación en estos genes (BRCA1/2) presentan riesgos elevados para cáncer de mama y ovario, con un riesgo estimado a lo largo de la vida de cáncer de mama del 56 al 84%. El cáncer de mama en las portadoras de esta mutación aparece en edades precoces, particularmente en portadoras de mutación en el gen BRCA1 comparado con las no portadoras. El riesgo de cáncer de ovario se estima en un 36% a 46% para portadoras de mutación en BRCA1 y del 10 al 27% para portadoras en el gen BRCA2 (Mavaddat et al., 2012).

El cáncer de ovario asociado a BRCA1 y BRCA2 tiene un fenotipo histológico distinto. Este tipo de cáncer es Seroso o Endometrioides y de Alto Grado. El cáncer de trompas de Falopio y el cáncer primario peritoneal presentan también el mismo fenotipo de tumores (Casey et al., 2000).

Entre el 6 y el 21 % de las pacientes afectas de un cáncer de ovario, trompa o peritoneo de tipo seroso de alto grado presentan mutación en BRCA1/2. Por tanto existe indicación de solicitar un estudio genético para detectar dichas mutaciones ante la presencia de un cáncer de ovario seroso papilar de alto grado, independientemente de sus antecedentes familiares de cáncer (SEGO, 2014).

Existen estrategias de cribado y prevención a medida para reducir la morbilidad y mortalidad del cáncer de mama y ovario, por lo que es importante identificar a los individuos en riesgo. Se han desarrollado criterios clínicos para la evaluación de pacientes con al menos un 20-25 % de predisposición de cáncer hereditario de mama o cáncer de ovario (SEGO, 2014).

Tabla 2 Criterios para la evaluación del riesgo genético de CMOH (20%-25% de probabilidad de predisposición hereditaria)

Los pacientes con más de un 20%-25% de posibilidades de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario, para las que se recomienda la evaluación del riesgo genético:

- Las mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama o de ovario.
 - Las mujeres con cáncer de ovario y un pariente de primer grado con cáncer de ovario o cáncer de mama antes de la menopausia, o ambos.
 - Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años y un pariente cercano con cáncer de ovario o de un cáncer de mama masculino a cualquier edad.
 - Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con cáncer de ovario.
 - Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con diagnóstico de cáncer de mama a la edad de ≤ 40 años.
 - Cualquier mujer con ovario seroso de alto grado, peritoneal primario o cáncer de las trompas de Falopio.
 - Las mujeres con un pariente cercano con una mutación conocida de BRCA1 o BRCA2.
 - Las mujeres con antecedentes familiares indicativos de Síndrome de Lynch (CCHNP) como el cáncer de colon (sobre todo si se diagnostica antes de los 50 años) o cáncer de endometrio, de ovario, gástrico, o del tracto renal.
-

Nota: El cáncer de las trompas de Falopio o peritoneo debe ser considerado como parte del espectro de los tumores del síndrome CMOH. Fuente: Oncoguía, S. E. G. O. (2014). Cáncer epitelial de ovario 2014.

Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Recuperado de:
http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Ovario_2014.pdf

El asesoramiento para determinar el riesgo genético es muy recomendable en estas pacientes. Un segundo conjunto de criterios están diseñados para aquellas pacientes con el 5-10% de predisposición anual. La evaluación del riesgo en este subgrupo de pacientes, es considerada como útil.

Tabla 3 Criterios para el asesoramiento del riesgo genético en CMOH (5%-10% de probabilidad de predisposición hereditaria)

Los pacientes con más de un 5% y un 10% de posibilidades de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario y para los que la evaluación del riesgo genético se debe considerar seriamente:

- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de 40 años o menos.
- Las mujeres con cáncer de ovario, cáncer peritoneal primario o cáncer de las trompas de Falopio de alto grado histológico seroso a cualquier edad.
- Las mujeres con cáncer de mama bilateral (sobre todo si se diagnosticó el primer caso de cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años).
- Las mujeres con cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años y un pariente cercano con cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años.
- Las mujeres de ascendencia judía asquenazi con cáncer de mama a la edad de ≤ 50 años.
- Las mujeres con cáncer de mama a cualquier edad y 2 o más familiares con cáncer de mama a cualquier edad (sobre todo si al menos un caso de cáncer de mama se diagnostica a la edad de ≤ 50 años).
- Las mujeres no afectadas con un familiar cercano que cumple con uno de los criterios anteriores.
- Las mujeres con cáncer de mama triple negativo (ER/PR negativo, HER2 negativo).

Nota: ER: receptores estrogénicos. PR: receptores de progesterona. HER2 Human EGFR-2 Fuente: Oncoguía, S.E.G.O. (2014). Cáncer epitelial de ovario 2014. *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*. Recuperado de: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Ovario_2014.pdf

2. Síndrome de Lynch (CCHNP).

El Síndrome de Lynch o Cáncer de Colon Hereditario no Polipósico (CCHNP) es la segunda causa en frecuencia de predisposición al cáncer de ovario representando el 10% aproximadamente de los cánceres de ovario hereditarios. Es de herencia autosómica dominante asociado a mutaciones germinales en los genes de reparación del DNA (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2). Implica una predisposición genética a desarrollar cáncer, principalmente colorrectal, así como otras manifestaciones extracolónicas como neoplasias de endometrio, ovario, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar, tracto urinario superior, cerebro y piel. Representa entre el 1-3% de los casos de cáncer colorrectal dependiendo de la población estudiada. En la población española se estima que representa el 2.5%. El riesgo asociado de cáncer de ovario es del 10-15% a lo largo de la vida. Existe

una importante asociación entre cáncer de endometrio y CCHNP pudiendo incluso preceder en el tiempo a la aparición de un cáncer colorrectal, como si de un marcador precoz se tratara (Rubin et al., 1998).

3. Síndrome de Peutz-Jeghers.

Se caracteriza por lesiones pigmentadas en los labios/mucosa oral y múltiples pólipos gastrointestinales debido a la mutación STK11.

4. Síndrome de Cowden.

Se caracteriza por el desarrollo de múltiples hamartomas (lesiones dermatológicas distintivas) y tiene predisposición a diversos tumores malignos debido a la mutación PTEN, en particular al cáncer de endometrio.

5. Síndrome de Li-Fraumeni.

Se caracteriza por una alta frecuencia de múltiples tumores primarios (especialmente sarcomas), tumores de tejidos blandos y cáncer de mama. El síndrome está ligado a mutaciones de línea germinal del gen supresor de tumores TP53.

Clínica del cáncer de ovario

La descripción clásica del cáncer de ovario como “cáncer silencioso” es una idea equivocada. Estudios recientes han demostrado que las mujeres con cáncer de ovario pueden desarrollar síntomas meses antes del diagnóstico, incluso en estadios iniciales de la enfermedad (Goff et al., 2007; Andersen et al., 2010; Hippisley-Cox & Coupland, 2013). En una encuesta a 1.725 mujeres con cáncer de ovario, el 70% recordaban síntomas desde 3 meses o antes de su diagnóstico, y el 35% recordaba haber tenido síntomas al menos desde hacía 6 meses (Goff, Mandel, Muntz, & Melancon, 2000). Aproximadamente tres cuartas partes de estas mujeres tenían síntomas abdominales y la mitad tenían dolor o síntomas constitucionales. Este estudio lideró estudios posteriores para definir qué

síntomas estaban más asociados con el cáncer de ovario. En un estudio de casos-controles de mujeres de entre 15 y 90 años, los investigadores compararon la frecuencia de síntomas típicos del cáncer de ovario referidos por las 1.709 mujeres evaluadas en una consulta de medicina general con aquellos referidos por 128 mujeres que fueron a quirófano por masa pélvica (Goff, Mandel, Melancon, & Muntz, 2004). Los síntomas tales como incremento del perímetro abdominal, hinchazón, urgencia miccional, y dolor pélvico aparecían con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de ovario. Las mujeres con cáncer de ovario refirieron que estos síntomas ocurrieron 20-30 veces por mes comparados con las 2 o 3 veces al mes de las pacientes vistas en consulta de medicina general. El estudio objetivó que aunque los síntomas referidos por las pacientes con cáncer de ovario eran similares a los de las otras pacientes, la frecuencia, severidad, y duración de estos síntomas eran mayores en las pacientes con cáncer. Aunque esta información suena convincente, no es de un estudio prospectivo, y las pacientes entrevistadas pudieron haber sesgado los resultados. Sin embargo, en base a esta información, se han desarrollado más de un Índice de Síntomas de Cáncer de Ovario (Goff et al., 2007; Pitta et al., 2013). Los factores que más significativamente se asociaron al cáncer de ovario, si ocurrieron más de 12 días al mes y en menos de un año, fueron dolor abdominal o pélvico, incremento del perímetro abdominal o hinchazón, y dificultad para comer o sensación de plenitud. El primer Índice referido tuvo una sensibilidad del 56.7% en mujeres con estadios iniciales de la enfermedad, y un 79.5% para aquellas pacientes en estadios avanzados, con una especificidad del 86.7% para mujeres menores de 50 años y del 90% para mujeres mayores de 50 años (Goff et al., 2007).

Actualmente, parece que la mejor manera de detectar el cáncer de ovario es que tanto las pacientes como los médicos de familia tengan un alto índice de sospecha para el diagnóstico en pacientes sintomáticas. Esto requiere educación por parte de ambos de los

síntomas comúnmente asociados al cáncer de ovario. Síntomas persistentes y progresivos tales como hinchazón que aumentan paulatinamente, dolor abdominal o pélvico, o dificultad para comer o sensación de plenitud rápidamente, deberían ser evaluados, con la inclusión del cáncer de ovario en el diagnóstico diferencial de estas pacientes.

Pitta (2013), en un estudio transversal con 176 pacientes con masas anexiales sospechosas, estudió la sensibilidad y especificidad de un Symptom Index (SI), CA 125, HE4 e Índice ROMA. La sumación del marcador CA125 al SI incrementó la especificidad y valores predictivos para discriminar entre tumores ováricos benignos y malignos. Utilizando este Índice y el CA125, se podría conseguir que hasta un 63 % de las pacientes derivadas a centros especializados (por ejemplo, teniendo SI positivo y CA125 elevados) tuvieran un cáncer de ovario. Por otra parte, el 90% de mujeres con masas anexiales, SI negativo y niveles de CA125 normales, tendrían tumores ováricos benignos (Pitta et al., 2013). En este mismo estudio se analizó también HE4 e Índice ROMA considerando todos los tipos histológicos, porque el objetivo era identificar mujeres que se pudieran beneficiar de ser derivadas a un centro especializado. Su conclusión fue que ni HE4 ni Índice ROMA facilitaron la discriminación entre tumores benignos o malignos más que el CA125 solo. Como limitación al estudio, hay que tener en cuenta que no se analizó variables como el BMI o la edad a la hora de tener en cuenta los valores de HE4.

Si bien este estudio está realizado en Brasil, con un sistema sanitario diferente al nuestro, es importante reconocer la importancia de una buena anamnesis y de tener en cuenta siempre la clínica referida por las pacientes.

Marcadores tumorales y algoritmos existentes

Para minimizar daños mientras se identifican las mujeres en riesgo, se necesita un test con un valor predictivo positivo (VPP) del 10 %, requiriendo una sensibilidad mayor

del 75% y una especificidad del 99,6% para identificar un caso de cáncer de ovario por cada 10 intervenciones (Bast et al., 2007). Es muy poco probable que un biomarcador cumpla estos criterios dada la especificidad tan alta que se necesita (Nossov et al., 2008).

El biomarcador o panel de biomarcadores ideal es aquel que es obtenido a través de un proceso no invasivo tal como un fluido: sangre, saliva, orina y mucosa cervical son posibilidades (Nolen & Lokshin, 2012).

Marcador Tumoral Ca 125

El marcador CA125 fue originariamente identificado como una glicoproteína de alto peso molecular y reconocido por el anticuerpo monoclonal OC125 (Bast et al., 1981). Este anticuerpo fue producido inmunizando ratones con una línea celular designada como OVCA433 y que procedía de un cistoadenocarcinoma seroso humano. Estudios recientes sugieren que el CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular, entre 200 a 2000 kDa. (Davis, Zurawski, Bast, & Klug, 1986). Recientemente, tras la clonación molecular, el CA125 ha sido caracterizado con una serie de características similares a la mucina. Entre ellas una región N-terminal con múltiples tándems que se repiten, conteniendo una alta tasa de serina, treonina y prolina, y una región C-terminal que contiene una región transmembrana y una parte final citoplasmática. Debido a ello, el marcador ha sido designado también como MUC16 (Yin & Lloyd, 2001).

Distribución del marcador CA125 en los tejidos.

Estudios recientes utilizando inmunohistoquímica con el anticuerpo OC125 mostró que el CA125 estaba presente en tejidos de adultos sanos derivados del epitelio celómico como el endometrio, endocérvix y trompa de Falopio. El CA125 también se ha encontrado en células de origen mesotelial como células pleurales, pericárdicas y peritoneales (Kabawat et al., 1983). Más tarde, el marcador detectado en el epitelio renal, pulmón,

estómago, vejiga, páncreas y colon. Aunque estudios preliminares no encontraron CA125 en tejido ovárico fetal o adulto, otros más recientes sí lo han demostrado, como originariamente Bast lo describió en el suero de aparentemente hombres y mujeres sanos (Bast et al., 1983). Claramente, el CA125 tiene una amplia distribución en múltiples tejidos y carece de especificidad.

Factores que influyen sobre el marcador CA125.

Existen numerosos factores que influyen en los niveles de CA125 de pacientes sanas:

- **Edad:** Las pacientes sanas premenopáusicas tienen niveles más altos que las posmenopáusicas (Bon et al., 1996).
- **Ciclo menstrual:** Los niveles de CA125 pueden fluctuar a lo largo del ciclo menstrual, siendo mayores durante la menstruación (Grover, Koh, Weiderman, & Quinn, 1992).
- **Embarazo:** El marcador CA125 puede aumentar durante el embarazo (Goetze, Szabo, Than, Csaba, & Krommer, 1988), sobre todo en el primer trimestre, por la decidualización del endometrio (Jacob & Bast, 1989).
- **Raza:** Las mujeres caucásicas sanas posmenopáusicas tienen niveles mayores de CA125 comparados con las asiáticas o las mujeres africanas (Pauler et al., 2001).
- **Tabaco:** Algunos estudios refieren que el tabaco disminuye los niveles de CA125 (Green et al., 1986). Otros difieren de tal aseveración (Tuxen et al., 1999).
- **Consumo de cafeína:** Disminuye los niveles de CA125 (Pauler et al., 2001).

CA125 y patología benigna.

Existe multitud de patología benigna, ginecológica o no, que puede elevar los niveles de CA125. Entre la patología benigna ginecológica que se asocia con incremento de niveles del marcador se incluye endometriosis (Harada, Kubota, & Aso, 2002), miomas

uterinos, fibromas, salpingitis (aguda o crónica), enfermedad inflamatoria pélvica, y Síndrome de Meigs (Nagata et al., 1989; Schutter et al., 1994; Bonfrer et al., 1999). Entre la patología benigna no ginecológica se incluye la cirrosis hepática, hepatitis, pancreatitis crónica y patología pleural o pulmonar (Jacob & Bast, 1989; Tuxen et al., 2001). Cualquier enfermedad que produzca ascitis o inflamación del peritoneo, pericardio o pleura, también puede elevarlo (Tuxen, 2001; Faggiano et al., 2005; Molina et al., 2009).

CA125 y tumores asociados.

En su artículo original, Bast y colaboradores encontraron CA125 elevado (> 35 kU/L) en el 82 % de la pacientes con cáncer de ovario. Estudios posteriores han demostrado que esta elevación varía en función del estadio, siendo menor en estadios iniciales, incrementándose solo en un 50% de los estadios I de los tumores epiteliales ováricos (Bast et al, 2005), y presentando su máxima sensibilidad con los carcinomas serosos. Los niveles de CA125 se elevan también en la mayoría de los adenocarcinomas no ováricos (mama, colon, páncreas, pulmón, endometrio, cérvix, trompa de Falopio), especialmente si hay metástasis a distancia (Tuxen, 2001).

En la actualidad, el CA125 es el marcador tumoral recomendado tanto en la Oncoguía SEGO del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (SEGO, 2014) como en las guías NCCN 2015 (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2015) para establecer un diagnóstico frente a una masa anexial sospechosa o como ayuda en la detección de carcinoma ovárico residual en pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea, sin embargo no es recomendado como método de detección precoz en pacientes asintomáticas, dada su falta de sensibilidad para el diagnóstico de cánceres de ovario en estadio I, así como su falta de especificidad (Duffy et al., 2005).

Marcador tumoral HE4

La Human Epididymis Protein 4 (HE4), de 25kDa, fue descubierta por Kirchhoff y colaboradores en 1991 y pertenece a la familia de proteínas con un core 4-disulfuro, las cuales funcionan como inhibidores de proteasas (Kirchhoff, Habben, Ivell, & Krull, 1991).

En estudios iniciales, el mRNA HE4 se localizó en las regiones distales de las células epiteliales del conducto epididimal, indicando un posible papel del HE4 en la maduración espermática. Su papel como un potencial biomarcador para el cáncer de ovario surgió después de que en experimentos de hibridación comparativa de cDNA se encontraran incrementos de la expresión de HE4 en algunos cánceres de ovario, en comparación con tejidos normales (Schummer et al., 1999). Estudios posteriores usando un análisis seriado de expresión de genes (SAGE), para analizar las líneas celulares ováricas, tejidos y cánceres primarios corroboraron que el HE4 podría ser un potencial marcador sobreexpresado en los cánceres de ovario (Hough et al., 2000).

El HE4 promueve la migración y adhesión de las células cancerosas ováricas. En estudios *in vitro*, la destrucción de HE4 da lugar a la inhibición del crecimiento tumoral (Lu et al., 2012). La sobreexpresión de HE4 en líneas celulares de cáncer endometrial da lugar a la proliferación celular *in vivo* e *in vitro*, corroborando la relación de HE4 con la progresión tumoral (Li et al., 2013). En estudios recientes de LeBleu y colaboradores, se objetivó que el HE4 funcionaba como un inhibidor de las proteasas, disminuyendo la capacidad de las serin-proteasas Prss35 y Prss23, las cuales degradan el colágeno tipo I que se acumula en la fibrosis renal (LeBlue et al., 2013). Esta fibrosis fue inhibida en 3 modelos de ratones cuando se administraban anticuerpos neutralizantes de HE4, implicando al HE4 en una diana terapéutica en la fibrosis renal. El HE4 también podría tener una papel adicional en el mantenimiento innato de la inmunidad en el tracto respiratorio y en la cavidad oral (Bingle et al., 2006).

Distribución del marcador HE4 en los tejidos.

Estudios titulares han demostrado su presencia en diferentes tejidos mayoritariamente en el epitelio respiratorio, mama, tracto genital femenino, epidídimo, conductos deferentes, los túbulos distales renales, glándulas salivares y la mucosa colónica con variable intensidad (Galgano, Hampton, & Frierson, 2006). Entre los tejidos normales, el mayor nivel de HE4 se ha encontrado en la tráquea y en las glándulas salivares. Una pequeña expresión del mismo se ha encontrado en pulmón, próstata, glándula pituitaria, tiroides y riñón. Como se ha comentado anteriormente, LeBleu y colaboradores también han relacionado HE4 de forma significativa con una significativa desregulación génica en fibrosis asociada a miofibroblastos en pacientes con fibrosis renal (LeBlue et al., 2013).

HE4 y tumores asociados.

En 1999, el gen de la proteína HE4 (Human epididymis protein 4), denominado WFDC2, fue encontrado sobreexpresado en el cáncer de ovario (Schummer et al., 1999), principalmente en los carcinomas serosos (93%) y endometrioides (100%), 50% de los tumores de células claras pero no en los mucinosos (Drapkin et al., 2005). La primera vez que se menciona esta proteína como potencial marcador sérico del cáncer de ovario fue en 2003 (Hellstrom et al., 2003). Con menor intensidad esta proteína también se ha expresado en mesoteliomas, adenocarcinomas de pulmón (en el 25% de los mismos), de mama (Kamei et al., 2010), endometrio y endocérvix (no escamosos) (en el 33% de los mismos), y menos frecuentemente en carcinomas gastrointestinales y urológicos, así como en tumores de células transicionales (Galgano et al., 2006; Molina et al., 2011). En el cáncer de endometrio, tejidos de pacientes con este tipo de cánceres mostraban un significativo aumento del HE4 en comparación con el tejido endometrial implicando al HE4 como un biomarcador del cáncer de endometrio.

HE4 también ha surgido como un biomarcador sérico en la adenocarcinoma de

pulmón, insuficiencia renal crónica, fallo renal y fibrosis renal (Leblue et al., 2013). Cada una de estas condiciones deben ser consideradas a la hora de interpretar los niveles del HE4 en el cáncer de ovario. Con un peso molecular de 25kD, que está por debajo del nivel de filtración glomerular, los niveles de HE4 también se pueden encontrar elevados en los pacientes con cáncer de ovario en comparación con la orina de individuos sanos o en patología benigna (Hellstrom et al., 2010).

Así, el HE4 urinario es un potencial método no invasivo para el diagnóstico y monitorización del cáncer de ovario (Liao et al., 2015).

Niveles de HE4. Causas que lo modifican.

Se consideran normales concentraciones menores de 100-150 pmol/L, según el autor (Hellstrom et al., 2003; Escudero et al., 2011). La insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos de HE4, pudiendo alcanzar concentraciones de hasta 10 veces el límite superior de la normalidad. El HE4 también puede presentar incrementos moderados en el 30% de los pacientes con derrame (2-4 veces el valor normal), en un 5% de hepatopatías (habitualmente < 200 pmol/L) o hasta en el 10% de derrames pleurales (habitualmente < 400 pmol/L) (Molina et al., 2011a).

Varios estudios también han encontrado que los niveles de HE4 en pacientes sanas varían según la edad (Galgano, 2006; Bolstad, Øijordsbakken, Nustad & Bjerner, 2012), de forma que van aumentando con la misma. Es más, parece que es la edad y no el status menopáusico la que juega un papel importante en el incremento de los niveles del marcador (Moore et al., 2012a).

Si bien está descrito un modesto pero potencialmente importante variación de los niveles de HE4 en relación con el ciclo menstrual (Anastasi et al., 2010), otro estudio no observa una variación significativa de las concentraciones de HE4 durante el mismo, sugiriendo que los niveles del marcador no varían en ninguna fase del ciclo menstrual

(Hallamaa et al., 2012). De hecho, el estudio realizado por estos investigadores sobre el HE4 y el status hormonal, implica que el marcador sérico no es primariamente originado por las gónadas (Galgano et al., 2006), y que hay solo una pequeña diferencia en las concentraciones entre los dos sexos; los varones presentan unos valores solo un 7% más bajo que las mujeres (Bolstad et al., 2012). Según Anastasi, el HE4 está significativamente más alto en la ovulación que en la fase folicular (45.3 pmol y 39.1 pmol, respectivamente), aunque no hay diferencias en mujeres mayores de 35 años. Se ha sugerido que la actividad folicular más intensa y la esteroidogénesis de las mujeres jóvenes podrían explicar su disminución en la fase folicular. Sin embargo, para Hallamaa y colaboradores la relevancia clínica de los variaciones durante la menstruación debe ser considerada muy limitada ya que todas las concentraciones comparadas en el análisis estaban claramente por debajo del límite alto de la normalidad. En este mismo estudio también se objetiva que los niveles tampoco varían con tratamiento hormonal. El uso de anticonceptivos, en el tratamiento de la dismenorrea o la endometriosis, no necesita ser interrumpido para la evaluación de los niveles de HE4. Esto tiene un beneficio significativo en la práctica clínica, especialmente cuando se diagnostica una masa anexial en pacientes con sospecha o diagnóstico de endometriosis. Sin embargo, el posible efecto de una terapia hormonal sustitutiva en las concentraciones del marcador debe ser aún estudiado.

HE4 y embarazo.

Estudiado el comportamiento del marcador en las mujeres gestantes, las concentraciones del mismo no muestran una importante variabilidad entre los trimestres. De hecho, las concentraciones de HE4 no se elevan durante ninguno de los trimestres del embarazo (Moore et al., 2012a). Es más, la mediana de los niveles de HE4 en sangre es significativamente más baja en gestantes que en pacientes premenopáusicas. Por el contrario, los niveles de CA125 y otros marcadores tumorales (tales como CA19.9,

antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno asociado a los carcinomas escamosos (SCC), antígenos asociados a carcinomas mucinosos) se elevan notablemente durante la gestación (Sarandakou, Protonotariou, & Rizos, 2007).

Las elevaciones de CA125 durante el embarazo ocurren predominantemente en el primer trimestre, quizás por su papel en el desarrollo fetal temprano (Seki, Kikuchi, Uesato, & Kato, 1986; Fendrick, 1993). Los niveles de HE4 más bajos en el embarazo podría ser debido al incremento del aclaramiento renal relacionado con la gestación. Todos estos hallazgos sugieren que en las mujeres gestantes, el HE4 permanece como un marcador robusto y fiable de cáncer de ovario y puede ser útil para la evaluación de quistes ováricos y masas pélvicas durante el embarazo pues los niveles de CA125 pueden producir un incremento de falsos positivos (Moore et al., 2012a).

HE4 y hábito tabáquico.

Con respecto al hábito de fumar, HE4 es un 29% más alto en fumadores que en no fumadores. El mecanismo por el cual HE4 está elevado en fumadores es desconocido. Al igual que el CEA se eleva en fumadores (Stockley et al., 1986), al ser expresado en el epitelio respiratorio y la inflamación del epitelio respiratorio debido al tabaco fácil de explicar, lo mismo podría explicarse como causa del incremento de HE4 en estos sujetos, pues el HE4 también se encuentra en el epitelio respiratorio.

HE4 y peso corporal.

En cuanto al peso, un Body Mass Index (BMI) mayor se relaciona con valores más bajos de HE4, de forma que un BMI de 25 tiene unos valores de HE4 un 5% más bajo que un BMI de 20, y un BMI de 30 tiene unos valores de HE4 un 10% más bajo con respecto a un BMI de 20 (Bolstad et al., 2012).

HE4 y patología benigna.

El HE4 está menos frecuentemente elevado que el CA125 en la mayoría pero no en toda la patología benigna (Moore et al., 2012b). La endometriosis es una patología ginecológica que es bien conocida como causa de elevación de CA125, limitando el uso de este marcador en las pacientes premenopáusicas en las cuales es la patología más común. En un estudio evaluando los niveles de HE4 en 129 mujeres con endometriosis, Huhtinen y colaboradores demostraron que el HE4 no estaba elevado en ninguno de los estadios de la endometriosis (Huhtinen et al., 2009). En el estudio de Moore y colaboradores, el 3% de las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas tenían elevados los niveles de HE4 en comparación con el 67% de las mismas que tenían elevado el CA125 (Moore et al., 2012b). Así, el HE4 es un marcador con buena capacidad diagnóstica para diferenciar entre endometriosis y cáncer de ovario.

La patología inflamatoria, incluyendo la Enfermedad Pélvica Inflamatoria y abscesos pélvicos es otra condición que eleva frecuentemente el CA125. En un estudio que examinaba el uso de dicho marcador a la hora de predecir la severidad de la infección pélvica, los investigadores encontraron que todas las pacientes tenían elevado el CA125 en suero, y que esta elevación estaba en relación con la severidad de la patología (Moley, Massad, & Mutch, 1996). Moore y colaboradores encontraron elevado el HE4 en el 10% de las pacientes en comparación con el CA125, que estaba elevado en un 37% de los pacientes. Estos datos coinciden con los publicados por Daoud y Bodor, donde un tercio de los pacientes con Enfermedad Pélvica Inflamatoria tenían niveles de CA125 elevados (Daoud & Bodor, 1991). Los tumores benignos de ovario también pueden elevar el CA125 en suero en el 20-29% de las pacientes, en contraposición al HE4 que se eleva un 8% (Malkasian et al., 1988; Moore et al., 2012b). Los tumores más frecuentes que se han encontrado tanto en premenopáusicas como posmenopáusicas han sido los cistoadenomas

serosos y los cistoadenofibromas. Estos tumores con frecuencia se presentan como masas ováricas sólido-quísticas que son difíciles de diferenciar del cáncer de ovario con técnicas de imagen convencionales. Los análisis de las pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas mostraron que muy pocas pacientes tenían elevados los niveles de HE4 en comparación con las que tenían elevados los niveles de CA125, especialmente en las pacientes premenopáusicas. Sin embargo, en los tumores mucinosos, no había una diferencia significativa en cuanto a la proporción de marcador elevado. Otros subgrupos benignos como tumores de células germinales, quistes simples de ovario y leiomiomas también mostraron una fracción significativamente menor de casos donde estaba elevado el HE4 en comparación con CA125 (Moore et al., 2012b).

A pesar de estas connotaciones, diferentes estudios han demostrado una mayor sensibilidad al CA125 en estadios tempranos del cáncer de ovario y una especificidad superior en el diagnóstico de pacientes con patología maligna ginecológica. De ahí que hayan declarado a la HE4, como el marcador tumoral sustitutivo del CA125 al menos en pacientes premenopáusicas.

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

La National Comprehensive Cancer Network Guidelines 2015 no la reconoce como útil para detectar el Cáncer de Ovario en estadios iniciales (NCCN, 2015).

HE4 y diagnóstico diferencial entre patología benigna y maligna.

El CA125 está elevado frecuentemente en patología ginecológica benigna. El marcador HE4 se eleva menos frecuentemente que CA125 en patología benigna (8% vs

29%), mejorando la especificidad, particularmente en las pacientes premenopáusicas (Moore et al., 2012b). En la endometriosis, el CA125 puede elevarse en un porcentaje alto de casos, comparado con el HE4 (Escudero et al., 2011). También puede existir elevaciones en el fallo renal y en el cáncer de pulmón. La capacidad diagnóstica del HE4 en diferenciar entre tumores malignos de ovario y patología benigna ha sido comparado en varios meta-análisis, como el de Lin y colaboradores, con una Sensibilidad global del 0.74 y una Especificidad del 0.87 (Lin, Qin, & Sangvatanakul, 2013). Solo un estudio no demostró esta aseveración (Partheen, Kristjansdottir, & Sundfeldt, 2011).

HE4 y pronóstico.

El HE4 podría servir como marcador pronóstico útil para el cáncer de ovario y de endometrio. Los niveles elevados del mismo se ha asociado con estadios elevados de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO), mayor grado tumoral, niveles de CA125, y tumor residual (Trudel et al., 2012). También se correlacionan con la agresividad de los cánceres de ovario, con peor pronóstico, y peor supervivencia global (Steffensen, Waldstrøm, Brandslund, & Jakobsen, 2011; Kalapotharakos et al., 2012; Trudel et al., 2012). Estudios recientes del proyecto Europeo multicéntrico “OVCAD” mostró que unos altos niveles de HE4 correspondían con un pobre resultado quirúrgico en relación con tumor residual y resistencia al platino (Braicu et al., 2013). La edad avanzada y el estadio, ganglios linfáticos positivos, presencia de ascitis, y citorreducción subóptima se relaciona con niveles elevados de Índice ROMA, HE4 y CA125 (Bandiera et al., 2011). El HE4 e Índice ROMA elevados fueron predictores independientes de peor pronóstico, definido en términos de menor supervivencia global, supervivencia libre de progresión, y supervivencia libre de enfermedad. Comparando CA125 y HE4, este identifica mejor a los pacientes susceptibles de una óptima citorreducción. Usando un valor de corte de HE4 \leq 262 pmol y ascitis $<$ 500 mL, la citorreducción óptima se predijo con una sensibilidad del

100% y una especificidad del 89.5% (Angioli et al., 2013a).

Al igual que con el cáncer de ovario, niveles altos de HE4 en suero se correlacionan con un fenotipo agresivo de cáncer endometrial, con disminución de la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, y supervivencia global (Bignotti et al., 2011). Los niveles más altos de HE4 fueron factor pronóstico independiente de cánceres endometrioides pobremente diferenciados y podrían ser útiles para el tratamiento de pacientes de alto riesgo con regímenes de terapia adyuvante más agresivos (Bandiera et al., 2012). Los niveles elevados de HE4 también se correlacionan con un mayor diámetro del tumor primario e incremento de la invasión miometrial, demostrando la utilidad del marcador en predecir preoperatoriamente un alto riesgo de diseminación metastásica. En un estudio observacional prospectivo, de mujeres con biopsia confirmada de adenocarcinoma endometrial, los niveles de HE4 <70 pmol identificaron estadios I con una sensibilidad del 94% e identificaron los estadios IB con una sensibilidad del 82%. Si el estado viene dado por la invasión miometrial, la cual influye sobre la realización o no de linfadenectomía pélvica, HE4 también podría servir para decisiones clínicas preoperatorias (Kalogera et al., 2012). Además, Kalogera y colaboradores apreciaron que el HE4 tenía una mayor sensibilidad que CA125 para predecir la presencia de cánceres de endometrio en estadios avanzados. Como muchos cánceres de ovario, el valor preoperatorio de altos niveles de CA125 y HE4 se asocian significativamente con fenotipos agresivos del tumor, y la combinación de ambos marcadores elevados es un indicador de alto de riesgo de menor supervivencia global (Zanotti et al., 2012).

HE4, recurrencia y monitorización.

Las evidencias preliminares sugieren que el HE4 podría ayudar a la detección de la recidiva del cáncer de ovario. Cuando cuatro marcadores, que incluían CA125, HE4,

MMP-7 y mesothelina, fueron monitorizados en pacientes con cánceres de ovario avanzados tratados con cirugía y quimioterapia, HE4 detectó la recurrencia una media de 4.5 meses antes (Schummer et al., 2012). En pacientes con elevación de CA125, el HE4 se elevó antes en algunas pacientes, incluso con la pruebas de imagen sin evidencia de recidiva aún. En un reciente estudio prospectivo controlado, HE4 fue capaz de detectar la recurrencia de cáncer de ovario con una sensibilidad del 74% y una especificidad del 100% con un valor de corte de 70 pmol/L (Plotti et al., 2012). Usando una combinación de HE4 y CA125, la sensibilidad se elevó al 76%. La combinación de CA125 y HE4 podría ofrecer menores tiempos y mejores sensibilidades para la detección de la recurrencia del cáncer de ovario (Simmons, Baggerly, & Bast, 2013).

Los niveles de HE4 también podrían servir para monitorizar la respuesta al tratamiento. Los niveles de HE4 obtenidos en el momento del diagnóstico difirieron de los niveles encontrados tras la remisión completa (324.1 pmol vs 23.3 pmol), indicando un posible papel en la monitorización de la respuesta al tratamiento (Chudecka-Głaz, Rzepka-Górska, & Wojciechowska, 2011). En pacientes con carcinomatosis peritoneal, HE4 y CA125 estuvieron elevados en pacientes con pequeños implantes así como pacientes con implantes macronodulares y engrosamiento del omento en estudios de imagen. Se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HE4, pero no en los de CA125, en pacientes con implantes macronodulares. Los niveles de HE4 también se correlacionaron con la severidad de la afectación de ganglios linfáticos. La combinación de técnicas de imágenes junto con niveles de HE4 podría ayudar al seguimiento de pacientes con carcinomatosis peritoneal (Midulla et al., 2012).

Mesothelina

El gen de la mesothelina codifica una proteína precursora de 71-kDa que es dividida por una proteasa para dar lugar a dos proteínas principales, la primera, el factor potenciador de megacariocitos de 31-kDa con un terminal NH₂, (MPF), que es secretada a la sangre, y la segunda un fragmento de 40-kDa denominado mesothelina, el cual se une a las membranas celulares y se sobreexpresa en múltiples cánceres, incluido mesoteliomas, cánceres ováricos y pancreáticos y algunos carcinomas de células escamosas. En pacientes con cáncer de ovario, se ha descrito una proteína de 42 a 44-kDa termosoluble denominada péptido relacionado con la mesothelina (SMRP) (Scholler et al., 2006). Estos hallazgos indican que una alta expresión de mesothelina en suero y tejidos se relaciona con un mal pronóstico. El mecanismo por el cual se escinde la mesothelina de la célula no se conoce. Algunos estudios muestran que los niveles de mesothelina en suero se relacionan con el estadio quirúrgico de la FIGO y con el grado histológico en las pacientes con cáncer de ovario. Las pacientes en estadios avanzados y baja diferenciación tumoral mostraron unos niveles más altos de SMRP en estudios recientes y se objetivó que la expresión de la mesothelina en el tejido ovárico se relaciona con resistencia a la quimioterapia y peor pronóstico, lo que sugiere un papel de la mesothelina en el diagnóstico y estadificación del cáncer de ovario (Wu et al., 2014).

Inhibina

Las inhibinas fueron inicialmente aisladas en fluidos gonadales, participando en la inhibición la Hormona Folículo Estimulante (FSH) por parte de la pituitaria. Estas proteínas fueron reconocidas como una familia de factores de crecimiento, la superfamilia de los factores de crecimiento transformante Beta (TGFb), con múltiples funciones como reguladores confinados a la gónada. La inhibina A y la inhibina B actúan como

antagonistas y son estructuralmente homólogas en activinas, incluidas la activina subunidad B y una única subunidad A.

Se ha demostrado que la alteración en las vías de señalización inhibina/ activina puede contribuir al desarrollo del cáncer epitelial de ovario debido a la alteración en la comunicación entre la granulosa y las células epiteliales (Walentowicz et al., 2014).

Osteopontina

La osteopontina (OPN) es una fosfoproteína unida a una integrina que se ha visto sobreexpresada en diferentes tipos de tumores (Tilli et al., 2011; Moszynski, Szubert, Szpurek, Michalak, & Sajdak, 2013). Fisiológicamente, OPN es secretada por los osteoblastos y las células epiteliales de múltiples órganos y también es activada por parte de linfocitos T, macrófagos y leucocitos en el lugar de la inflamación. Algunos autores han demostrado que la OPN-c, una variante, contribuye al incremento de la proliferación, migración e invasión de las células ováricas cancerosas. Así, esta proteína está fuertemente asociada con el estadio tumoral, mal pronóstico y desarrollo de metástasis. Aunque algunos estudios han focalizado el papel de la OPN en el screening del cáncer de ovario, la utilidad de la OPN para diferenciar entre tumores ováricos benignos y malignos aún no ha sido suficientemente comprobada (Granato et al., 2015).

Antígeno carbohidrato 72-4

El antígeno carbohidrato 72-4 es otro biomarcador para el cáncer epitelial de ovario. Los niveles de esta glicoproteína de 200-4000 kDa se encuentran elevados en adenocarcinomas gástricos, colónicos, de mama y de ovario. Puede ser usado solo o en asociación con el CA125. Su sensibilidad es más baja que la del CA125 para detectar los cánceres epiteliales de ovario, pero sus niveles no se afectan por el embarazo o el período menstrual. Existe evidencia en la literatura de que los niveles de CA72.4 pueden estar

elevados en la endometriosis, tumores ováricos benignos o inflamación (Fayed, Ahmad, Kassim, & Khalifa, 1998).

Algunos autores han demostrado un papel relevante del marcador CA72-4 en combinación con otros marcadores, incluyendo el HE4, para el diagnóstico del cáncer de ovario (Moore et al., 2008).

Índice ROMA

Moore y colaboradores, en 2008, seleccionaron un panel de biomarcadores séricos y urinarios que estaban elevados en pacientes con cáncer de ovario y que podrían complementar la sensibilidad y especificidad del CA125. La combinación de HE4 y CA125 resultó la que mayor sensibilidad obtuvo por encima de cualquier otra combinación de marcadores, alcanzando una sensibilidad del 76.4% y una especificidad del 95%. Esta combinación añadió un 33.1% a la sensibilidad del CA125 solo y un 3.5% a la sensibilidad del HE4 aislado. El análisis de combinaciones de múltiples biomarcadores (tres o más) añadió solo un pequeño porcentaje a la sensibilidad de CA125 y HE4 combinados. La combinación de CA125, HE4 y CA72-4 tuvo una sensibilidad del 78.8% y una especificidad del 95%, con un incremento del 2.4%. De forma similar, la combinación de CA125, HE4, y osteopontina incrementó la sensibilidad de la combinación CA125-HE4 un 1.7%, con una especificidad del 95%. Se concluyó pues que la inclusión de biomarcadores adicionales no aumentaban de manera significativa la sensibilidad de CA125 y HE4. Concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad de la combinación CA125 y HE4 versus otras combinaciones de marcadores (Moore et al., 2008).

Para mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores, Moore y colaboradores propusieron el uso de un algoritmo, el ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina los niveles de HE4, CA125 y el status premenopáusico o

posmenopáusico de la mujer con masa pélvica, y cuyo objetivo es predecir la posibilidad de que esta sea maligna. Este algoritmo, se basa en un análisis de regresión logística en mujeres premenopáusicas (Predictive Index (PI): $-12 + 2.38 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 * \text{LN}(\text{CA125})$) y posmenopáusicas (Predictive Index (PI): $-8.09 + 1.04 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 * \text{LN}(\text{CA125})$) (Predicted probability (PP): $\frac{\exp^{(PI)}}{1 + \exp^{(PI)}} * 100$). Para detectar la mayoría de las neoplasias ováricas se decidió adoptar como riesgo unos índices con una especificidad del 75% PP igual o superior al 13.1 y 27.7 para mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, respectivamente (Moore et al., 2009). De esta forma, el Índice ROMA presenta una mayor sensibilidad que el CA125 y puede ayudar para la detección del 20% de los cánceres epiteliales de ovario que no expresan CA125 (Moore et al., 2010).

Además el HE4 se encuentra elevado en más del 50% de los tumores que no expresan CA125, por lo que usar algoritmos que solo emplean este marcador supone no detectar determinados carcinomas que con el Índice ROMA si se detectarían. Igualmente importante, HE4 y CA125 en combinación ha demostrado tener mayor sensibilidad en pacientes con estadios iniciales que el CA125 (Moore et al., 2010).

Sin embargo, y a pesar de que la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizara en septiembre de 2011 el algoritmo, la publicación del mismo trajo consigo una multitud de estudios que criticaban o apoyaban su validez a la hora de diagnosticar cánceres de ovario.

En el año 2012, Li y colaboradores publicaron un meta-análisis donde evaluaron 11 estudios que comparaban CA125, HE4 e Índice ROMA (Li et al., 2012).

Las conclusiones fueron las siguientes:

- El Índice ROMA puede ayudar a distinguir cáncer epitelial de ovario de masas pélvicas benignas.
- El Índice ROMA es más sensible pero menos específico de HE4.

- El Índice ROMA y HE4 son más específicos que CA125 para predecir cáncer epitelial de ovario.
- CA125 posee mejor capacidad diagnóstica que HE4 para predecir cáncer epitelial de ovario o cáncer de ovario.
- El Índice ROMA es un predictor prometedor para sustituir a CA125, pero su utilización requiere de más estudios.

Significativo fue el hecho que sólo 3 de los 11 estudios del meta-análisis evaluaron el papel del Índice ROMA en estadios precoces del cáncer epitelial de ovario. En los estadios iniciales, generalmente no hay manifestaciones clínicas específicas, y el diagnóstico es infrecuente. Por ello es importante que las investigaciones clínicas futuras recluten suficientes pacientes en estadios iniciales. Analizando el Índice ROMA por subgrupos, los resultados fueron mejores en posmenopáusicas que en premenopáusicas, y mejor en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario que en el conjunto de los mismos o en estadios tempranos (Li et al., 2012).

La sensibilidad del Índice ROMA fue mejor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas, y la especificidad también fue mayor en estadios avanzados que en los iniciales (Li et al., 2012).

En este meta-análisis también se pone de manifiesto la variabilidad existente en cuanto a valores de corte para HE4 (70-150 pmol), e Índice ROMA (premenopáusicas 7.4%; 12.5%; 13.1%, y posmenopáusicas 10.9%; 14.4%; 24.3%; 27.7%), si bien el corte del marcador CA125 de 35 U/mL suele mantenerse constante. Solo uno utilizó un valor de corte de HE4 para premenopáusicas (70 pmol) y posmenopáusicas (140 pmol) (Bandiera et al., 2011). Teniendo en cuenta que los valores de HE4 en pacientes normales varían con la edad (Galgano et al., 2006; Bolstad et al., 2012), es esencial pues definir rangos y puntos de corte normales para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente.

Risk of Malignancy Index (RMI)

El RMI (Risk of Malignancy Index) es un algoritmo desarrollado en 1990, muy simple, basado en el status pre o posmenopáusico de la paciente, características ecográficas de las masas pélvicas (masa multiloculada, presencia de áreas sólidas, ascitis, bilateralidad, metástasis intraabdominales) y valor de CA125 (Jacobs et al., 1990). El valor numérico resultante estratifica las pacientes en grupo de alto o bajo riesgo. Un valor por encima de 200, cataloga a la lesión como de alto riesgo por lo que la paciente debe ser derivada a un ginecólogo oncólogo.

Numerosos estudios han demostrado su sensibilidad y especificidad (Manjunath, Sujatha, & Vani, 2001; Bailey et al., 2006). Desde el original han surgido tres versiones, I, II y III, que han ido alcanzando sensibilidades y especificidades a la hora de predecir un cáncer de ovario entre las pacientes que se derivaban a cirugía por masa anexial del 78%, 79% y 74%, y especificidades del 87%, 81% y del 91%, respectivamente (Tingulstad et al., 1996; Geomini et al., 2009).

En todas las versiones el valor de CA125 tiene un peso importante. Aunque el CA125 está elevado en el 80% de los cánceres de ovario, solo el 50% de los pacientes en estadio I tiene incrementado su valor (Jacobs & Bast, 1996), comparado con el 90% de los pacientes en estadio III-IV. Esto se refleja lógicamente en la disminución de la sensibilidad del RMI (65%) cuando se aplica a pacientes en estadio I/II. Este algoritmo, no utilizado tampoco en nuestro hospital, sí lo es en países anglosajones (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2009; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011).

Tabla 4 Algoritmo Risk of Malignancy Index (RMI)

Cut -off > 200: remitir al oncólogo

RMI = U x M x CA125

Puntuación de la ecografía (U):

0 para score ECO de 0

1 para score ECO de 1

3 para score ECO de 2-5

Score ECO asigna un punto para cada característica:

Quiste de ovario multiloculado

Masa ovárica con componente sólido

Lesión bilateral

Ascitis

Evidencia de enfermedad metastásica (M1) intraabdominal

Puntuación del estado menopáusico (M):

1 si menopausia

2 si posmenopausia

Nota: Adaptado de Van Gorp, T., Veldman, J., Van Calster, B., Cadron, I., Leunen, K., Amant, F., ... & Vergote, I. (2012). Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*, 48(11), 1649-1656.

Técnicas de imagen

Se ha desarrollado un gran esfuerzo para la evaluación de las masas anexiales mediante técnicas radiológicas, y de hecho la aproximación al diagnóstico del cáncer de ovario a través de la imagen es necesario debido a que la mayoría de las mujeres tienen lesiones benignas, por lo que es necesario evitar intervenciones innecesarias pero a la vez diagnosticar el cáncer en estadios iniciales (Manegold-Brauer, Bellin, Tercanli, Lapaire, & Heinzelmann-Schwarz, 2014).

En la actualidad se dispone de diferentes modalidades como la ecografía, la tomografía axial computerizada (TAC), la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), y la Tomografía mediante emisión de positrones 18F-fluorodeoxyglucosa (FDG-PET). La ecografía pélvica ha sido la modalidad de imagen más estudiada para el screening del cáncer de ovario. De 48053 mujeres posmenopáusicas en el grupo de ecografía del United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) 4367 mujeres asintomáticas tenían morfologías anexiales anómalas, con un riesgo absoluto de cáncer de ovario de 1.08%, y un riesgo de 1 entre 22 si las características anexiales incluían elementos sólidos (Sharma et al., 2012). En uno de los brazos se incluyó mujeres asintomáticas de 25 de años o mayores con una historia documentada de historia familiar de cáncer de ovario y mujeres asintomáticas de 50 años o mayores, realizándoles ecografías transvaginales anuales (van Nagell et al., 2007). La ecografía seriada en este ensayo demostró que muchas de las anomalías ováricas se resolvían con el seguimiento: el 63.2% de las mujeres con una anomalía ecográfica inicial, en la ecografía posterior había desaparecido (Pavlik et al., 2013). La observación con imágenes seriadas podría ayudar a mejorar el VPP (Valor Predictivo Positivo) y disminuir los falsos positivos (FP) de los ensayos de screening (Pavlik et al., 2013). De 37293 mujeres a las cuales se les realizó un screening anual, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años de las mujeres con cáncer de ovario en el grupo de screening incluyendo aquellas que desarrollaron un cáncer de ovario dentro del año posterior a una ecografía normal (Falso Negativo), fue de 74.8% +/- 6.6%. Por el contrario, el grupo de mujeres a las cuales no se les hizo screening con cáncer de ovario tratado en la misma institución con la misma cirugía y protocolos de quimioterapia tuvo una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 53.7% +/- 2.3%, $P < 0.01$ (van Nagell et al., 2011). El screening con ecografía por si mismo no tiene impacto en la supervivencia libre de enfermedad. Últimamente, el

objetivo del screening con ecografía es identificar pacientes con estadios iniciales de la enfermedad que puedan ser tratadas antes que progresen a estadios avanzados. Mientras se publiquen los resultados de este estudio, el beneficio de la ecografía en la mortalidad parece estar más en relación con el efecto de las revisiones de salud voluntarias más que en el impacto en la historia natural del cáncer de ovario (Jacobs & Menon, 2011).

Aunque el screening en la población asintomática últimamente proporciona la mejor oportunidad para mejorar la supervivencia en mujeres con cáncer de ovario, también se ha progresado en el desarrollo de algoritmos de imágenes diseñados para aquellas mujeres con una masa anexial conocida.

Ecografía transvaginal

El International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group fue fundado en 1999 y su principal objetivo fue desarrollar una terminología estandarizada para catalogar las masas ováricas (Nunes et al., 2012). En el año 2000, el grupo IOTA publicó un documento de consenso en cuanto a términos, definiciones y medidas para describir las características ecográficas de las masas anexiales, ampliamente utilizado en la actualidad (Timmerman et al., 2000). Este documento ha sido la llave para la implementación de un protocolo basado en la ecografía para la patología ovárica (Kaijser et al., 2012). El protocolo IOTA basado en la ecografía, y la subsiguiente información recogida prospectivamente ha permitido al grupo desarrollar varios modelos de predicción de malignidad de las masas anexiales y compararlos tanto con otros modelos de predicción existentes como con marcadores tumorales (Van Calster et al., 2007; Van Holsbeke et al., 2012; Sayasneh, 2013a).

El grupo IOTA ha desarrollado varias fases, algunas de ellas aún en proceso de validación.

En la fase 1, (1999-2002) se recogieron datos de 1055 mujeres no embarazadas con al menos una masa anexial persistente, de 9 hospitales de 5 países y se desarrollaron 11

modelos de predicción de los datos recogidos (sistemas de puntuación, reglas simples de ecografía, análisis de regresión logística...) llegando a la conclusión que los mejores resultados procedían de estos últimos. En la fase 1b del estudio (2002-2005) se reclutaron 507 nuevas pacientes, de 3 de los centros participantes en la fase 1, para una validación prospectiva temporal de los modelos que habían desarrollado la mejor validación de dicha fase (Kaijser et al., 2013).

Con estos datos se desarrollaron dos modelos de regresión logística (LR1 y LR2), basados en variables demográficas y ecográficas (12 en el caso de LR1, y 6 en el caso de LR2) (Timmerman et al., 2005).

Las 12 variables usadas en el modelo LR1 son:

1. Historia personal de cáncer de ovario.
2. Uso de terapia hormonal.
3. Edad de la paciente.
4. Diámetro máximo de la lesión.
5. Dolor durante la exploración.
6. Ascitis.
7. Flujo en una proyección papilar sólida.
8. Tumor sólido.
9. Máximo diámetro del componente sólido.
10. Paredes internas del quiste irregulares.
11. Sombras acústicas.
12. Color score.

Las 6 variables del modelo LR2 son:

1. Edad.
2. Ascitis.

3. Flujo en una proyección papilar.
4. Máximo diámetro del componente sólido.
5. Paredes internas del quiste irregulares.
6. Sombras acústicas.

La valoración subjetiva por parte de ecografistas experimentados de las imágenes ecográficas es la mejor forma de caracterizar la patología ovárica (Valentin, Hagen, Tingulstad, & Eik-nes, 2001). Muchas masas anexiales tienen una apariencia típica ecográfica, de forma que dichas masas pueden ser correctamente clasificadas por ecografistas relativamente inexpertos como benignas, malignas o inclasificables. Basándose en ello, el grupo IOTA desarrolló unas sencillas reglas (SR) con las que no se necesita un ordenador para caracterizar las imágenes, aunque tampoco se llega a una estimación de riesgo. Estas reglas consisten en 5 características ecográficas de malignidad (M) y 5 características ecográficas de benignidad (B), que corresponden con imágenes ecográficas (Timmermann et al., 2008).

Características de Benignidad (B):

- B1. Quiste unilocular.
- B2. Presencia de un componente sólido con el diámetro mayor < de 7 mm.
- B3. Presencia de sombra acústica.
- B4. Tumor multilocular > 10 cm sin áreas sólidas.
- B5. Ausencia de flujo sanguíneo.

Características de Malignidad (M)

- M1: Tumor sólido irregular.
- M2. Ascitis.
- M3. 4 estructuras papilares al menos.
- M4. Tumor sólido multilocular irregular con un diámetro mayor a 100 mm.

M5. Importante flujo sanguíneo.

Para que una masa sea catalogada como maligna, debe tener al menos una característica M y ninguna de las B, y viceversa. Si no están presentes ni M ni B, o están presentes características de ambas, se considera masa inclasificable y se debe utilizar otro método como la valoración por un ecografista experimentado.

La fase 2 del proyecto (2005-2007) fue designada para la validación externa de los modelos LR1 y LR2 y comparar los resultados con RMI y otros modelos no IOTA publicados previamente. Utilizando un umbral de riesgo del 10% (que significa que un tumor que el modelo predice que tiene un riesgo del 10% o más debe ser catalogado como maligno) LR1 superó otros test, tales como RMI, para estimar el riesgo de malignidad de una masa ovárica, con un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.96% (95% CI, 0.94-0.97) y una sensibilidad y especificidad del 92 y 87%, respectivamente. LR2 consiguió un AUC de 0.95, con una sensibilidad el 92% y una especificidad del 86% utilizando el mismo umbral de riesgo del 10%. Por el contrario, RMI alcanzó un AUC de 0.91, sensibilidad del 67% y especificidad del 95% (Kaijser et al., 2013a).

Tanto los modelos LR1 como LR2 mostraron una importante ventaja diagnóstica para caracterizar tumores anexiales en pacientes premenopáusicas comparados con RMI o usando el CA125 solo (Van Calster et al., 2007; Van Holsbeke et al., 2012; Sayasneh, 2013a).

La diferencia de AUC entre LR1 y LR2 es pequeña, independientemente del estatus menopáusico, y esa pequeña diferencia no tiene importancia clínica. Esto implica que el modelo de solo 6 variables (LR2) tiene un papel diagnóstico muy similar al de 12 variables (LR1). El número de variables necesario para LR2 y su excelente papel diagnóstico favorece el usar este en lugar de LR1 para la práctica clínica (Nunes et al., 2012).

En las mujeres posmenopáusicas, hay una pequeña diferencia entre los modelos

IOTA y RMI. Sin embargo, los modelos que utilizan ecografías tienen la ventaja de ofrecer un diagnóstico instantáneo (Kaijser et al., 2013a).

El papel del CA125 en el diagnóstico del cáncer de ovario es controvertido. Aunque el marcador ha sido ampliamente utilizado como parte de la valoración de la patología ovárica, el grupo IOTA sugiere que los valores del CA125 no tienen ningún valor en las pacientes premenopáusicas y la incorporación del CA125 en los modelos de regresión logística no ha tenido un significativo impacto en el modelo para mujeres de cualquier edad (Timmerman et al., 2007).

La fase 3 (2009-2012) consistió en la valoración de un segundo test (3D power Doppler, contraste intravenoso, proteómica, nuevos marcadores tumorales...).

Una crítica general al uso de la ecografía transvaginal es que es una prueba diagnóstica algo subjetiva y que depende de las aptitudes del operador. El principal objetivo del grupo IOTA fue solucionar este problema y producir modelos robustos y reproducibles así como reglas que pudieran ayudar a examinadores menos experimentados a reproducir los resultados de “expertos” (Kaijser et al., 2013c). Ese fue el objetivo de la fase 4 del estudio IOTA. Tanto las SR como el modelo IOTA LR2, tuvieron una excelente precisión diagnóstica, e incluso mostraron significativamente un mejor papel que el RMI en manos no expertas (Sayanesh et al., 2013a; Kaijser et al., 2014a).

Como la mayoría de la patología ovárica es probablemente diagnosticada por médicos no dedicados en exclusiva a la ecografía ginecológica (nivel II), parece razonable sugerir que los hallazgos de la fase 4 deberán ser generalizables a la práctica clínica de la mayoría de los ginecólogos. Sin embargo, un punto débil común a otros estudios es la dificultad para clasificar la experiencia del ecografista (Sayanesh et al., 2013b). Las guías de la European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology (EFSUMB, 2006) propusieron criterios objetivos para estimar el nivel de experiencia de

los ecografistas. Estos criterios no eran aplicables a 27 ginecólogos que examinaron a pacientes en la fase 4 del estudio IOTA (Sayanesh et al., 2013a). Por otro lado los ecografistas nivel III serían excluidos de este estudio. Si bien esta fase 4 ha demostrado que los ginecólogos no expertos en ecografía son perfectamente capaces de extraer la información necesaria para las variables ecográficas requeridas para el modelo IOTA LR2 o las SR, se debería admitir que estos resultados se obtuvieron con una buena supervisión y con un buen adecuado conocimiento de la terminología IOTA estandarizada. Todos los ginecólogos no ecografistas en la fase 4 acudieron a una sesión de inducción teórica donde se les enseñó las características ecográficas y los modelos usados en el estudio (Sayanesh et al., 2013a). Como en cualquier área clínica, el uso incontrolado de la ecografía transvaginal y los métodos IOTA en la práctica clínica llevaría a un papel del test inadecuado y podría dar lugar a conclusiones erróneas en las pacientes con patología anexial.

Tanto el modelo LR2 como las SR basadas en ecografía ofrecen una óptima aproximación “basada en la evidencia” para discriminar entre cáncer y patología benigna en mujeres con masas anexiales que requieren cirugía. Ambos han demostrado mantener una alta sensibilidad para la detección del cáncer tras una validación externa por el grupo IOTA en manos de ecografistas con diferentes niveles de experiencia y han demostrado más precisión en el diagnóstico diferencial de la patología comparado con el RMI (Sayanesh et al., 2013a).

Los actuales test diagnósticos usados para la caracterización de masas anexiales están focalizados en la presencia o ausencia de cáncer. Sin embargo, un óptimo manejo de la paciente también depende de reconocer el diagnóstico histopatológico específico en condiciones tanto benignas como malignas (Van Calster et al., 2014). Predecir la histopatología específica de una masa anexial puede evitar cirugías innecesarias en quistes

fisiológicos hemorrágicos, o derivar al especialista por un endometrioma (Sayanesh et al., 2014). Para la patología maligna, el conocimiento de la histopatología de una lesión también puede ser crítica. Por ejemplo la necesidad de inspeccionar cuidadosamente los intestinos y realizar una apendicectomía si se puede predecir un tumor borderline mucinoso (Sayanesh et al., 2014). En IOTA fase 4 se ha demostrado que los clínicos con diferentes niveles de entrenamiento y experiencia encuentran dificultades para proporcionar diagnósticos histológicos específicos cuando usan sus valoraciones subjetivas, especialmente cuando discriminan entre ciertos subtipos de patología maligna (tumores borderline, estadios tempranos de cánceres invasivos de ovario, y patología metastásica) (Kaijser et al., 2013b). Se ha desarrollado y validado un modelo de predicción de riesgo multi-clases ADNEX (Assesment of Different Neoplasias in the AdneXa) utilizando los datos del estudio IOTA, fases 1 a la 3. Esta aproximación politómica al diagnóstico de patología anexial es nuevo, pues desde que se establecieron los test como los modelos IOTA LR2 o SR sólo se discriminaba entre cáncer y patología benigna (Kaijser et al, 2013c). El modelo ADNEX mostró de una aceptable a una excelente discriminación, (AUCs desde 0.71 a 0.95) entre cuatro tipos diferentes de patología maligna (tumores borderline, cánceres de ovario invasivos estadio I, cánceres de ovario estadios II-IV, y tumores metastásicos ováricos (por ejemplo mama, tumores gastrointestinales...)) utilizando riesgos estimados. Particular importancia tiene la habilidad de ADNEX para identificar estadios I, que el modelo puede discriminar muy bien entre tumores benignos y cánceres en estadios avanzados y bastante bien entre tumores borderline y cánceres metastásicos. Por otro lado ADNEX tiene una precisión similar al modelo IOTA LR2 y a las SR cuando se validó los datos de IOTA fase 3 para la predicción del riesgo dicotómico (benigno versus maligno). ADNEX (AUC 0.94) también tuvo un papel significativamente mejor que RMI (AUC 0.88) (Van Calster et al.,

2014).

Además de la ventaja de una predicción de riesgo politómica, el modelo ADNEX también parece superior al modelo IOTA LR2 (Testa et al., 2014). Esto podría ser explicado por el hecho que los tipos de centro (centros oncológicos vs otros hospitales) están incluidos como una variable en el modelo ADNEX, y el riesgo de un tumor maligno es más probable que sea más alto en centros oncológicos que en otros centros, incluso después de haber ajustado las características de pacientes y tumores (Van Calster et al., 2014).

El uso de ADNEX ciertamente tiene el potencial de mejorar y afinar en el manejo de las decisiones y de esa manera reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la patología anexial (Van Calster et al., 2014). Una opción prudente es usar el modelo ADNEX primero para distinguir entre tumor benigno y maligno (por ejemplo basado en un punto de corte del 10%) (Van Calster et al., 2015). Cuando el riesgo excede el 10% y se sospecha una tumoración maligna, ADNEX proporciona cuatro riesgos absolutos estimados para cada tipo de patología ovárica basado en las características del tumor y de la paciente. Además proporciona el uso de puntos de referencia (basados en la distribución de los 4 tipos de patología en la base de datos de las fases IOTA 1-3). El cómo esta predicción de riesgo debiera ser usado para realizar el diagnóstico diferencial se debe decidir de forma individualizada. Uno podría interpretar riesgos absolutos para determinar la mayoría de la patología ovárica, sin embargo, dado la baja prevalencia de varios tipos de tumores, (por ejemplo enfermedad metastásica, estadios I de cáncer de ovario) el riesgo absoluto estimado para estas categorías es en general más proclive a ser infraestimado, en comparación con los estadio II-IV de cáncer de ovario. Una forma útil de usar también ADNEX es comparar los riesgos específicos de la paciente versus el riesgo basal (van Calster et al., 2015).

Dicho modelo no ha sido diseñado para predecir exactamente el resultado histopatológico maligno, pero sirve como una guía para guiar el manejo clínico, por ejemplo indicando cuándo otros estudios de imagen (por ejemplo mamografía, colonoscopia o gastroscopia) deberían ser utilizados, o cuándo la cirugía conservadora (por ejemplo en el caso de tumores borderline o tumores de ovario estadios I) podría ser una opción razonable. El tipo de patología se convierte en un importante paso hacia la individualización del cuidado del paciente (Timmerman et al., 2014).

El modelo ADNEX contiene tres variables clínicas (edad, valor de CA125, tipo de centro (centro oncológico vs cualquier otro hospital), y seis predictores ecográficos: diámetro máximo de la lesión, proporción de tejido sólido, número de proyecciones papilares, sombras acústicas, y ascitis (Van Calster et al., 2014). Estas variables ecográficas son muy similares y quizás más fácil de reconocer que las variables usadas tanto por el IOTA LR2 o por las SR (Timmerman et al., 2014).

En contraste con estas estrategias, ADNEX incluye más características objetivas ecográficas y no duda en el uso del color o power Doppler. Curiosamente, las variables usadas en ADNEX son similares al RMI.

El RMI requiere identificar si la masa es multilocular o tiene áreas sólidas mientras que el ADNEX se centra en el número de loculaciones y en el tamaño de las áreas sólidas si existen (Timmerman et al., 2014).

Tanto el modelos LR2 del grupo IOTA como las SR han demostrado ser test reproducibles en manos no expertas (Nunes et al., 2012; Sayanesh et al., 2013a), por lo que ADNEX debería también ser adecuado para ser usado por un ecografista con los términos y definiciones IOTA (Timmerman et al., 2014).

Un inconveniente que comparte ADNEX con los modelos existentes para predecir el cáncer de ovario, tales como RMI y el Índice ROMA, es que una predicción óptima solo

puede hacerse cuando el valor de CA125 está disponible. Sin embargo, ADNEX permite cálculos de riesgo sin tener valores de CA125, aunque si se usa de esta forma las predicciones para estadios avanzados podrían estar comprometidas (Van Calster et al., 2014).

En la mayoría de los países los marcadores como el CA125 son generalmente solicitados y recomendados en protocolos para apoyar el juicio clínico en pacientes con síntomas sugestivos de cáncer de ovario o en aquellas con una tumoración anexial (Kaijser et al., 2013). Al contrario que el diagnóstico por imagen, los marcadores tumorales tienen la ventaja de ser relativamente baratos y más fácil de entender. Como se ha comentado previamente Moore y colaboradores publicaron el algoritmo ROMA utilizando tanto el CA125 como el HE4, combinado con estatus menopáusico para clasificar las masas como de alto o bajo riesgo de malignidad (Moore et al., 2009). Estudios multicéntricos iniciales demostraron una excelente sensibilidad del 94% para una especificidad predeterminada del 75% (Moore et al., 2009; Moore et al., 2011). Si bien numerosos estudios han validado dicho algoritmo (Bandiera et al., 2011; Kim et al., 2011; Lenhard et al., 2011; Molina et al., 2011; Ruggeri et al., 2011), otros han encontrado que ROMA no mejora el valor de dichos marcadores (Ca 125 o HE4) por separado (Jacob et al., 2011; Montagnana et al., 2011; Van Gorp et al., 2011). Realizando una revisión sistemática de los estudios relacionados con la valoración del algoritmo ROMA (Kaijser et al., 2014c) si se restringe el análisis a los ocho que incluyen tumores borderline, tumores metastásicos y aquellos carcinomas no epiteliales para evitar el sesgo de población y los resultados desmedidos del test performance, según Kaijser, la sensibilidad para detectar cáncer de ovario del índice ROMA es del 57 al 87% y la especificidad para la patología benigna varía del 74 al 95% (Kaijser et al., 2014c).

Dentro del marco del estudio IOTA también se ha comparado el algoritmo ROMA con

diferentes aproximaciones diagnósticas basadas en ecografía en la misma población (Van Gorp et al., 2012; Kaijser et al., 2013b). En el primer estudio que incluía un total de 374 pacientes, la valoración subjetiva por ecografistas expertos nivel III permaneció superior a la hora de discriminar entre masas benignas y malignas cuando se comparaba con ROMA y con RMI, tanto en premenopáusicas como en posmenopáusicas. Curiosamente, el RMI en este estudio también obtuvo un AUC significativamente mayor que ROMA. En el segundo estudio, IOTA LR2 fue significativamente mejor y más reproducible que ROMA (Kaijser et al., 2013b). En las mujeres premenopáusicas ROMA perdió 1/3 parte de la patología maligna ovárica, mientras que el modelo LR2 solo perdió uno de cada 20 cánceres de ovario. Además según este estudio el modelo LR2 demostró ser mejor para diagnosticar subtipos específicos de cáncer de ovario. La evaluación retrospectiva del test performance de ambas estrategias en este estudio no parece probable que introduzca sesgos, pues el resultado anatomopatológico fue desconocido a la hora de calcular el riesgo de cáncer de ovario. Los hallazgos en ambos estudios sugieren que por encima de los diferentes niveles de cualificación de los ecografistas, los modelos IOTA usados de una forma correcta, son mejores que el CA125 y el HE4 para el diagnóstico del cáncer de ovario. También se evaluó el papel potencial del HE4 y el Índice ROMA como un test secundario en el grupo de tumores anexiales (aproximadamente el 8% del total) que no podían ser clasificados con un alto nivel de confianza por ecografistas expertos nivel III. Entre estos casos, cistoadenomas/cistoadenofibromas serosos y mucinosos, fibromas y tumores benignos raros (Valentín et al., 2011). Sin embargo HE4 y ROMA según Kaijser tienen muy baja capacidad de discriminación en este específico grupo de tumores anexiales con una AUC de 0.536 y 0.565, respectivamente (Kaijser et al., 2014b).

La Oncoguía SEGO del cáncer epitelial de ovario recomienda la utilización de las SR del grupo IOTA como actitud ante una tumoración ovárica con sospecha de

malignidad, y en el caso que exista un riesgo de malignidad intermedio (5-25%), realizar una técnica de imagen de segunda línea recomendando la RMN para de esta forma mejorar la especificidad (SEGO, 2014).

Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Si bien la ecografía es la técnica de elección para la primera evaluación de las masas anexiales, como se ha descrito anteriormente, existen siempre una serie de masas indefinibles, incluso si se combina con Doppler color. Las lesiones indefinibles por ecografía pueden ser a veces caracterizadas con una mayor especificidad por la RMN con contraste y ser catalogadas como definitivamente benignas.

La RMN ha demostrado ser más específica que la ecografía Doppler, con una especificidad del 83 al 89%, mayor que la de la ecografía, que resulta de un 63% (Sohaib et al., 2005; Thomassin-Naggara et al., 2009).

Si bien en el meta-análisis de Liu y colaboradores se llegó a la conclusión que la RMN y el TAC no eran superiores significativamente a la ecografía (Liu, Xu, & Wang, 2007), hay que tener en cuenta que en la revisión de Liu el número de masas anexiales benigna era mayor. Es bien conocido que la ecografía es superior a la hora de predecir una patología benigna, pero no es tan precisa a la hora de predecir malignidad, especialmente en el carcinoma en estadios iniciales (Liu, Xu, & Wang, 2007) por lo que si tenemos en cuenta esto, y el hecho de que la prevalencia del cáncer de ovario puede modificar los resultados, existen 2 sesgos importantes para llegar a la conclusión de este autor.

De esta forma, la RMN constituye hoy en día el “gold standard” de las técnicas de imágenes no invasivas como segundo test en lesiones anexiales de naturaleza indefinida detectadas mediante ecografía (Anthoulakis et al., 2013), aunque en este sentido los que abogan por la ecografía argumentan que no se describió el nivel de experiencia de los investigadores (Kaijser et al., 2014b) y no se definió de manera

adecuada lo que era una masa indeterminada. Con respecto a las implicaciones en la práctica clínica y en investigaciones posteriores, la RMN pélvica debería incluirse en todos los protocolos de investigación de masas anexiales indeterminadas, inicialmente detectadas por ecografía, y principalmente asintomáticas, aunque primero también se deberían realizar ensayos de calidad para establecer el papel de la RMN en el diagnóstico de la patología y clarificar la relativa fuerza o puntos débiles de la prueba. Por otro lado, en el momento económico en el que vivimos, donde los costes de las pruebas adquieren gran importancia, utilizar la RMN por encima de la cirugía o un seguimiento ecográfico puede ser un problema.

En la actualidad se está introduciendo la RMN por difusión abdomino-pélvica, la cual podría ser muy precisa para identificar implantes metastásicos intraabdominales e incluso evaluar la capacidad de citorreducción completa de una eventual cirugía (SEGO, 2014). Además podría ayudar a preservar la fertilidad a mujeres jóvenes con deseo genésico no cumplido y evitar la exéresis sistemática de masas anexiales complejas benignas (Moore & Bast, 2007; Thomassin-Naggara et al., 2009).

Tomografía Axial Computerizada (TAC)

El TAC abdomino-pélvico resulta especialmente útil en caso de estadios supuestamente avanzados, pues permite investigar la posibilidad de diseminación de la enfermedad fuera de la pelvis (implantes peritoneales, nódulos en epiplon), afectación del retroperitoneo (ganglionar) e incluso es útil en la evaluación de la reseabilidad quirúrgica primaria (Iyer & Lee, 2010; SEGO, 2014). También permite descartar la posibilidad de metástasis ováricas de origen gastrointestinal, biliar, mama o endometrio (SEGO, 2014).

Tomografía por emisión de positrones/ Tomografía computerizada

Aunque la Tomografía por Emisión de Positrones/Tomografía computerizada

(PET/TC) no se recomienda para la detección primaria del cáncer de ovario, por el alto número de falsos positivos (Rieber et al., 2001; Bagga, 2007) la captación hipermetabólica ovárica en una paciente posmenopáusica debe considerarse sospechosa de malignidad (Kitajima et al., 2008; Iyer & Lee, 2010). Es necesario tener en cuenta en las pacientes premenopáusicas, las dosis ionizantes y el riesgo de falsos positivos.

En las pacientes con cánceres de ovario con sospecha de recurrencia, el PET/TC es la mejor técnica de detección de la lesión y seguimiento tras tratamiento (Fenchel et al., 2002; Kitajima et al., 2008; Iyer & Lee, 2010).

Comportamiento de los marcadores CA125, HE4 e Índice ROMA en la patología ginecológica benigna

El marcador CA125 ha sido hasta ahora el marcador de elección para la evaluación de una masa anexial sospechosa. Sin embargo, su especificidad es muy baja, particularmente en pacientes premenopáusicas con patología benigna, principalmente endometriosis.

La endometriosis es una de las patologías benignas más frecuentes, que afecta a más del 10% de las pacientes en edad reproductiva (Huhtinen et al., 2009). Sus síntomas típicos son el dolor y la subfertilidad. Se caracteriza por la aparición de glándulas endometriales y estroma fuera de la cavidad endometrial. Las lesiones se encuentran fundamentalmente localizadas en el peritoneo, en los ovarios o infiltrando otros órganos de la cavidad abdominal (Giudice & Kao, 2004).

Aunque la ecografía transvaginal contribuye a su diagnóstico, sobre todo en las pacientes con endometriomas, el diagnóstico de endometriosis típicamente requiere de la verificación laparoscópica (Hsu, Khachikyan, & Stratton, 2010). La ecografía no es útil en el diagnóstico de los implantes peritoneales, adherencias o en estadificar la enfermedad.

Además, el cáncer de ovario puede parecerse a los endometriomas por ecografía, por lo que el diagnóstico diferencial es fundamental. Es más, la endometriosis ha demostrado incrementar el riesgo de ciertos tipos de cáncer de ovario, tales como el carcinoma endometriode y el carcinoma de células claras (Nagle et al., 2008). Los datos indican que el 40% de los carcinomas endometriodes de ovario y el 50% de los carcinomas de células claras se asocian con endometriosis (Sato et al., 2000). Un reciente meta-análisis ha demostrado que el riesgo de cáncer de ovario endometriode o de células claras en pacientes con endometriosis es tres veces superior al de la población general (Mackay et al., 2010).

En pacientes con endometriosis, los valores de CA125 están elevados en más del 50% de las pacientes, (Moore et al., 2012; Anastasi et al., 2013), confirmando la baja especificidad del marcador, aunque sea el más extensamente investigado y usado como marcador de la misma (Gupta et al., 2006).

De esta forma, la endometriosis se convierte en una patología benigna, que puede aumentar el marcador CA125, dando lugar a falsos positivos en un número no desdeñable de casos, sobre todo en pacientes premenopáusicas, muchas de las cuales no han cumplido sus deseos genésicos. Además, los tratamientos quirúrgicos frente a la endometriosis ovárica han sido recientemente criticados por el riesgo de dañar tejido ovárico sano (Tsoumpou, Kyrgiou, Gelbaya, & Nardo, 2009; Raffi, Metwally, & Amer, 2012), por lo que en aquellos casos en los cuales los endometriomas son tratados con tratamiento médico o las pacientes son derivadas a técnicas de reproducción asistida sin cirugía previa, se necesita un diagnóstico correcto, pues no podemos olvidar la posibilidad de que nos encontremos frente a un cáncer de ovario.

Numerosos autores han objetivado que HE4 es más específico que CA125 a la hora de discriminar entre patología benigna y maligna (Montagnana et al., 2009b; Anastasi

et al., 2010; Escudero et al., 2011; Molina et al, 2011b; Anastasi et al., 2013; Chen et al., 2014).

Molina y colaboradores, en pacientes con patología benigna, encontraron niveles elevados en suero de CA125 y HE4, en el 30.2 % (86 de 285) y en el 1.1 % (3 de 285) de las pacientes, respectivamente. Los falsos positivos del marcador CA125 se encontraron principalmente en el 32.3 % de las pacientes premenopáusicas con patología benigna frente al 22 % de los falsos positivos encontrados en las pacientes posmenopáusicas. La causa más común de elevación de CA125 fue la endometriosis, con resultados patológicos en 30 de las 68 pacientes estudiadas (44.1 %). Un hecho a destacar es que el Índice ROMA redujo la proporción de falsos positivos tanto en premenopáusicas como posmenopáusicas con respecto al marcador CA125. Así, sólo un 10.3 % de estas pacientes tuvieron un Índice ROMA alterado (Molina et al., 2011b).

En el estudio de Anastasi y colaboradores (2013), HE4 no se incrementó en ninguna de las 57 pacientes con endometriosis y discriminó correctamente todas las patologías malignas de las benignas (39 frente a 74), lo que coincide con otros resultados de la literatura que afirman que este marcador es el más útil para diferenciar entre endometriosis ovárica y cáncer epitelial de ovario (Moore et al., 2012b). En este estudio, el HE4 estaba elevado en el 3% de las pacientes con endometriosis, mientras que CA125 lo estuvo en el 67 % de las pacientes con dicha patología.

La mayoría de los estudios hacen una valoración de la patología sin diferenciar entre pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas, pero si tenemos en cuenta que la mayoría de la patología benigna aparece en pacientes premenopáusicas, diferenciar cómo se comporta los diferentes marcadores en dichas mujeres cobra gran importancia.

Holcomb y colaboradores (2011) objetivaron una elevación de CA125 en el 41% de las mujeres con patología ovárica benigna (229 pacientes premenopáusicas), mientras

que el HE4 solo estuvo elevado en el 8% de dichas mujeres. La diferencia más llamativa encontrada fue en las pacientes con endometriosis. Mientras CA125 se elevó en el 80% de las pacientes con esta patología, HE4 no se elevó en ninguna de los 45 casos con endometriosis. De manera similar, los valores de HE4 fueron normales en todos los quistes dermoides (18 casos), mientras que CA125 se elevó en el 28% de los mismos. HE4 tampoco se elevó en la enfermedad pélvica inflamatoria (7 casos) si bien el CA125 se elevó en 4 de ellos (57% de los casos) (Holcomb et al., 2011). Estos datos coinciden con los publicados por Zhang y colaboradores (2014), en los cuales de los 68 casos de patología benigna donde se determinó los valores de CA125 y HE4, en ninguno de los 19 quistes dermoides, 17 casos de endometriosis, 6 casos de enfermedad pélvica inflamatoria o cistoadenomas se elevó el marcador HE4. CA125 se elevó en el 53 % de los pacientes con endometriosis (9/17) ($p < 0.001$), en el 23 % de los cistoadenomas (3/13) ($p < 0.001$), y en el 50% de las pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria (3/6). Como es evidente, los niveles de HE4 se elevaron en mucho menor porcentaje que los de CA125 (1 % vs 29%, $p < 0.001$). El único caso falso positivo de HE4 fue en un fibroma uterino (Zhan et al., 2014).

En un estudio más reciente, Chen y colaboradores (2015), analizaron los valores de HE4, CA125 e Índice ROMA en 70 pacientes con patología benigna, siendo 48 pacientes premenopáusicas y 22 pacientes posmenopáusicas. HE4 solo se elevó en 1 de los 70 casos, curiosamente en una paciente con un quiste benigno mucinoso, mientras que CA125 se elevó en 23 pacientes (32.8 %), siendo la mayoría de estas elevaciones en pacientes premenopáusicas. Hubo 20 pacientes con CA125 falsamente elevados, que fueron diagnosticadas de endometriosis o endometriomas ováricos, mientras que ninguna de ellas manifestaron elevación de HE4 (Chen et al., 2015).

Las determinaciones de ambos marcadores no se están realizando únicamente en

suero. Si bien Chudecka y colaboradores (2014) encontraban que las concentraciones de HE4 estaban elevadas en el líquido peritoneal de las pacientes independientemente de la patología que tuvieran, ya fuera benigna o maligna, abogando por la inutilidad en términos de diagnóstico del marcador (Chudecka et al., 2014), el comportamiento del HE4 frente al tratamiento hormonal en pacientes con endometriosis abre un nuevo frente de posibilidad diagnóstica. Así, en un estudio de muy reciente aparición se ha estudiado los niveles de HE4 y de CA125 en el líquido peritoneal de 258 pacientes con endometriosis y en 100 pacientes control sin dicha patología. Los casos se subdividieron en grupos sin tratamiento hormonal o tratados con anticonceptivos orales combinados, gestágenos en pauta continua y agonistas de GnRH. Ambos marcadores estaban incrementados de forma significativa tanto en las pacientes no tratadas de endometriosis como en las del grupo control. El tratamiento hormonal con cualquiera de los 3 agentes mencionados disminuyó los valores de CA125 hacia niveles normales, y los valores de HE4 disminuyeron incluso por debajo de los mismos. CA125, al contrario de HE4, difería significativamente entre las diferentes fases del ciclo, proliferativa o secretora. Sin embargo, HE4 es sensible al tratamiento hormonal pero no se modifica frente a las variaciones del ciclo menstrual, por lo que es un marcador potencialmente superior al CA125 como marcador de endometriosis y como marcador para identificar mujeres en riesgo de desarrollar cáncer de ovario (Mckinnon, Mueller, Nirgianakis, & Bersinger, 2015). Los valores de HE4 pues, no se verían afectados por el tratamiento hormonal en las determinaciones en suero (Hallamaa et al., 2012), pero parece que sí en el líquido peritoneal de las pacientes con endometriosis, si nos atenemos al estudio de Mckinnon y colaboradores.

Comportamiento de Ca 125, HE4 e Índice ROMA en la patología ginecológica maligna

El CA125 se encuentra sobreexpresado en el 80% de los cánceres de ovario. Sus

niveles están elevados en el 50-60% de los pacientes en estadio I de cáncer de ovario y en el 90% de los pacientes en estadio III/IV (Bast et al., 2005), relacionándose no solo con las células cancerosas, sino también con la inflamación del peritoneo (Vergote, Onsrud, Børner, Sert, & Moen, 1992).

Las modificaciones en los niveles de CA125 han demostrado ser útiles en un porcentaje elevado de casos. La persistente elevación de marcador en las pacientes en tratamiento con quimioterapia se ha correlacionado con cáncer de ovario residual en más del 90% de los casos, por lo que la FDA aprobó su utilización para la detección de enfermedad en aquellas pacientes que han finalizado la quimioterapia. La monitorización de los niveles de CA125 en pacientes con respuesta clínica completa puede detectar la recurrencia del cáncer en más del 70% de las pacientes, en un tiempo promedio previo de 3 a 4.8 meses (Schummer et al., 2012). El valor clínico de la detección temprana de la enfermedad ha sido cuestionado en un estudio con limitaciones significativas, pero proporciona tiempo a las pacientes para recibir tratamientos convencionales o a participar en ensayos clínicos con nuevos agentes.

Cuando el cáncer de ovario se diagnostica en estadios tempranos, donde la enfermedad se encuentra localizada en los ovarios (estadio I) las tasas de supervivencia a los 5 años pueden alcanzar el 90% con una cirugía óptima y con el tratamiento adyuvante quimioterápico disponible. Por el contrario, si el cáncer se ha diseminado a la cavidad peritoneal o fuera del abdomen (estadios III y IV) la supervivencia a los 5 años es menor al 30% (Siegel, Naishadham, & Jemal, 2012). En la actualidad, menos de un 25 % de los cánceres de ovario se diagnostican en estadio I (Das & Bast, 2008).

El marcador HE4, recientemente propuesto como otro marcador tumoral para el cáncer de ovario, se expresa frecuentemente en los de etiología serosa y endometrioides (Drapkin et al., 2005; Moore et al., 2008; Huhtinen et al., 2009; Anastasi et al., 2010). Sin

embargo, no es específico del cáncer de ovario y también se ha encontrado en otras patologías malignas, principalmente pulmonar y carcinomas endometriales (Moore et al., 2008; Escudero et al., 2011). Por ello, el HE4 también se ha reconocido como biomarcador del cáncer de endometrio (Bignotti et al., 2011). Así, la combinación de HE4, CA125 y edad se ha demostrado relevante para distinguir el cáncer endometrial de la patología benigna uterina, con una sensibilidad del 60.4% pero con una especificidad del 100% (Angioli et al., 2013b). Aunque estos estudios en el cáncer endometrial son preliminares, los resultados son prometedores, y se necesita de más estudios para determinar su utilidad clínica.

La expresión de HE4, como ya se ha comentado, varía entre los diferentes subtipos de cáncer de ovario. Así, se encuentra elevado en un 93% de los serosos, 100% de los endometrioides, 50% de los tumores de células claras, pero no en los mucinosos (Drapkin et al., 2005). Su expresión también se ha encontrado en los carcinomas primarios de trompa y en el epitelio normal de las trompas de Falopio, lo que puede disminuir su especificidad (Georgakopoulos, Mehmood, Akalin, & Shroyer, 2012).

El marcador HE4 se encuentra con menor frecuencia elevado que el CA125 en la patología benigna (8% vs 29%), mejorando la especificidad, sobre todo en pacientes premenopáusicas. La capacidad diagnóstica del marcador para diferenciar patología tumoral maligna de condiciones ginecológicas benignas ha sido reafirmada en el meta-análisis de Lin y colaboradores (2013), con una sensibilidad del HE4 del 74% (95% CI, 0.72-0.76) y una especificidad del 87% (95% CI, 0.85-0.89), resultados que superan en cuanto a especificidad a los recogidos por Medeiros y colaboradores (2009) en su meta-análisis para estimar la capacidad diagnóstica del marcador CA125, en el que la especificidad fue del 75% (95% CI, 0.73-0.77) (Medeiros et al., 2009b). Mientras un estudio de Partheen y colaboradores (2011), encontró que el marcador HE4 no mejoraba

los resultados del CA125, la mayoría de los estudios sugieren lo contrario (Partheen et al., 2011). La especificidad del marcador tiene importancia sobre todo en las pacientes premenopáusicas, en las cuales el CA125 puede verse elevado por situaciones fisiológicas diversas así como por patología benigna.

Recientemente, el cáncer epitelial de ovario se ha dividido, en base a morfología y genética molecular, en tumores tipo I y tipo II (Shih & Kurman, 2004; Singer, Kurman, Chang, Cho, & Shih, 2002; Kurman & Shih, 2010). Los tipo II corresponden al 75% de todos los cánceres epiteliales de ovario y del 90% de las muertes debidas a esta patología (Kurman & Shih, 2010; Güth et al., 2007). Por regla general es difícil encontrar estadios iniciales de tumores serosos de alto grado (tipo II), por lo que estudiar lesiones premalignas y estadios iniciales de estas lesiones es complicado (Brown & Palmer, 2009; Karst & Drapkin, 2011). Kristjansdottir y colaboradores (2013) evaluaron la precisión diagnóstica de los marcadores HE4 y CA125 solos o combinados en los tumores tipo I y tipo II, en el suero de una cohorte de 373 pacientes que posteriormente fueron a cirugía por una masa ovárica, y concluyeron que HE4 y CA125 eran marcadores altamente representativos de los cánceres epiteliales de ovario tipo II. La combinación de ambos resultó tener la mejor capacidad diagnóstica con una AUC de 0.93 y un VPN de 97.2 para los tipo II, con una AUC de 0.99 para los estadios avanzados en relación con la cohorte benigna. Pero también es cierto que estos marcadores no fueron capaces de diagnosticar 4 tumores epiteliales tipo II en estadios iniciales, de 27. Además ninguno de los marcadores solos o en combinación demostraron ser buenos para detectar los tipo I (Kristjansdottir et al., 2013). Lu y colaboradores (2011) probaron 14 marcadores para discriminar tumores tipo I y tipo II con un resultado similar; CA125 fue el mejor con un AUC para tipo II de 0.93 y de 0.89 para el tipo I, lo cual es similar a los datos de Kristjansdottir (HE4 no estaba incluido como marcador en el estudio de Lu y colaboradores). Kristjandottir ha sido el

primero en publicar los datos del comportamiento de ambos marcadores, dividiendo los tumores en tipo I y tipo II. Hasta entonces la comparación se ha hecho entre patología benigna y tumores epiteliales malignos, con un AUC menor, seguramente por la mala capacidad diagnóstica de estos marcadores en los tipo I. Fujiwara y colaboradores (2015) también lo ha hecho muy recientemente, en población japonesa. Por una parte, importante considerar que ha llegado a unos resultados similares. Primero, los niveles de HE4 y CA125 diferenciaban de manera significativa ($p < 0.001$) los estadios iniciales y avanzados de los tipo I y II de los cánceres epiteliales de ovario de la patología benigna (Krisjansdottir no consigue estos datos para los tipo I). Segundo, para una especificidad de un 75% la sensibilidad de CA125 y HE4 para tumores tipo II fue del 92,1% para ambos marcadores y del 51.5% y 78.8% para los tipo I, respectivamente, datos que son similares, a los de Krisjansdottir (sensibilidad de CA125 y HE4, de 93% y 91.5% en los tipo II y 71.4% y 54.8% para los tipo I). Tercero, si bien el autor sueco utiliza ambos marcadores de forma conjunta para discriminar entre patología benigna y maligna, Fujiwara introduce el Índice ROMA, siendo el AUC para los tumores tipo I y tipo II de 0,85 y 0,96, respectivamente. El AUC para el marcador HE4 también es mejor que para el CA125, a la hora de discriminar entre patología benigna y maligna, datos coincidentes con lo publicado también por otros autores (Chan et al., 2013; Sandri et al., 2013). Sin embargo, Fujiwara tampoco consigue una buena sensibilidad de ROMA para diagnosticar los estadios iniciales de los tumores tipo I. Los datos a la hora de discriminar entre tumores epiteliales tipo I y patología benigna, establece la necesidad de realizar más estudios con tamaños muestrales más grandes o buscar nuevos marcadores específicos para cada etiología para poder diagnosticar correctamente cada subgrupo.

Es reseñable que estos resultados sugieren que tanto HE4 como ROMA podrían ser usados como marcadores tumorales universales, al no existir diferencias étnicas entre

asiáticas (Chan et al., 2013), caucásicas (Sandri et al., 2013) o japonesas (Fujiwara et al., 2015).

La sugerida división de los tumores epiteliales de ovario en tipo I y tipo II fue realizada según la evidencia biológica de que los tumores de bajo y alto grado se desarrollan por dos vías diferentes. Los serosos de alto grado y endometrioides son generalmente inestables, contienen la mutación p53, y tienen un comportamiento agresivo. Por el contrario, los tumores de bajo grado tienen un genoma relativamente estable y suelen estar confinados al ovario en el momento del diagnóstico (Shi & Kurman, 2004; Kurman & Shi, 2010). Esto es un modelo simple, que focaliza en los tumores más agresivos, la mayoría de los cánceres de ovario. Estudios recientes, sin embargo, han sugerido que quizá sería necesario subgrupos más individualizados (Prat, 2012b; Braicu et al., 2011).

Lo ideal sería diagnosticar estadios iniciales independientemente del tipo. En este sentido hay datos contradictorios, en cuanto a cuál marcador tumoral es mejor. Kristjansdottir y colaboradores encontraron que la mejor AUC en los tumores epiteliales tipo I correspondía a CA125, con un valor de 0.76 frente al 0.72 del HE4 (Kristjansdottir et al., 2013). Moore (2012) y Van Gorp (2011) encontraron que HE4 presentaba una mejor AUC en ambos estudios, achacado a que el número de pacientes era diferente, así como las características de las mismas. En el estudio de Van Gorp, al estar incluidas más pacientes con endometriosis en el grupo de las pacientes con patología benigna, la capacidad diagnóstica del HE4 se vería incrementada, por ejemplo (Van Gorp et al., 2011; Moore et al., 2012b)

Lo que si se cumple, y está en consonancia con lo publicado hasta ahora, es que los niveles de HE4 en sangre y la expresión génica del mismo varía entre los diferentes grupos histológicos malignos, siendo los mayores valores los correspondientes a los tumores tipo

II (Drapkin et al., 2005). HE4 discrimina entre endometriomas y cánceres epiteliales endometrioides pero ninguno de los marcadores pudo diferenciar tumores benignos mucinosos o borderline de malignos mucinosos. El poder diagnóstico tan bueno de CA125 (AUC 0.99) y HE4 (AUC 0.98) en los estadios avanzados de tumores epiteliales serosos de ovario no se cumple con los tumores mucinosos.

De esta forma, los tumores epiteliales de ovario tipo I son un grupo raro que necesita atención. Los tumores mucinosos son difíciles de diferenciar utilizando la ecografía vaginal. Incluso por un patólogo experto, las metástasis del tracto gastrointestinal de histología mucinosa pueden ser confundidas con un tumor ovárico (Prat, 2012b). Aunque pertenezcan al tipo I, los tumores de células claras y los mucinosos son bastante agresivos, particularmente en estadios avanzados donde tienen una mortalidad tan alta incluso como los tipo II (Braicu, 2011). Por esto, encontrar marcadores que sean específicos de todos los subgrupos es un reto.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Hipótesis de Trabajo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Hipótesis de trabajo

Hipótesis principales

1. El marcador tumoral HE4, aplicado a las pacientes de nuestro medio, presenta una capacidad diagnóstica mayor al CA125 en el diagnóstico diferencial de las masas ováricas, principalmente en pacientes premenopáusicas.
2. El Índice ROMA tiene una mayor capacidad diagnóstica que los marcadores HE4 y CA125 considerados aisladamente para la valoración de las tumoraciones ováricas en pacientes posmenopáusicas.
3. El Índice ROMA y HE4 poseen una mejor capacidad diagnóstica que el Risk of Malignancy Index (RMI) en el diagnóstico diferencial de masas anexiales.

Objetivos generales relacionados con la primera hipótesis

1. Calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del marcador HE4 en la muestra estudiada.
2. Calcular la sensibilidad, especificidad y valores predictivos del marcador CA125 en la muestra estudiada.
3. Comparar la capacidad diagnóstica de ambas pruebas para el diagnóstico de las masas anexiales en la muestra estudiada.

Objetivos específicos relacionados con la primera hipótesis

- 1.a Calcular la capacidad diagnóstica del marcador HE4 en subgrupos de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con diagnóstico de masa anexial.
- 1.b. Calcular la capacidad diagnóstica del marcador HE4 en subgrupos de pacientes en

estadios iniciales y avanzados del cáncer de ovario.

2.a. Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con diagnóstico de masa anexial.

2.b. Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cánceres de ovario.

3.a. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas con diagnóstico de masa anexial.

3.b. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cánceres de ovario.

Objetivos generales relacionados con la segunda hipótesis

1. Calcular sensibilidad, especificidad y valores predictivos del Índice ROMA en la muestra estudiada.

2. Comparar sensibilidad, especificidad y valores predictivos de HE4, CA125 e Índice ROMA en la muestra estudiada.

Objetivos específicos relacionados con la segunda hipótesis

1.a. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.

1.b. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.

2.a. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad

diagnóstica de HE4 y CA125 en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.

2.b. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4 y CA125 en el diagnóstico de las masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.

Objetivos generales relacionados con la tercera hipótesis

1. Calcular sensibilidad, especificidad y valores predictivos del RMI en la muestra estudiada.
2. Comparar sensibilidad, especificidad y valores predictivos de HE4, CA125, Índice ROMA y RMI en la muestra estudiada.

Objetivos específicos relacionados con la tercera hipótesis

- 1.a. Calcular la capacidad diagnóstica del RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.
- 1.b. Calcular la capacidad diagnóstica del RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.
- 2.a. Comparar la capacidad diagnóstica del RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.
- 2.b. Comparar la capacidad diagnóstica del RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.

El CA125 es un marcador con una sensibilidad baja en pacientes premenopáusicas, pues existen multitud de situaciones que pueden elevarlo, tanto fisiológicas, como momento del ciclo menstrual (Grover et al., 1992) o embarazo (Goetze et al., 1988), como benignas, esto es, endometriosis (Harada et al., 2002), miomas, enfermedad inflamatoria pélvica (Marckman, 1997; Gupta et al., 2006), así como tumorales, como cánceres epiteliales de ovario, fundamentalmente serosos, y de endometrio (Drapkin et al., 2005; Galgano et al., 2006). Los derrames, la insuficiencia renal y las hepatopatías son una causa frecuente de falsos positivos. Además la sensibilidad del marcador varía en función del estadio tumoral, siendo muy baja en estadios iniciales (I 50-70%; II 70-90%; III y IV > 90%). Por otro lado, hasta un 20 % de los cánceres de ovario no expresan el marcador CA125 (Bast et al., 1983; Jacobs & Bast, 1989).

En el año 2008, la FDA aprobó el uso de la Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) como marcador para monitorizar la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario. La proteína HE4 es secretada en el epidídimo y pertenece a una familia de inhibidores de proteasa involucrados en la función inmunitaria (Bingle, Singleton, & Bingle, 2002). En 1999, el gen de la proteína HE4 (Human epididymis protein 4), denominado WFDC2, fue encontrado sobreexpresado en el cáncer de ovario, principalmente en los carcinomas serosos y endometrioides pero no en los mucinosos (Hellstrom et al., 2003). Sin embargo, se ha encontrado elevado en otras neoplasias, principalmente en el cáncer de pulmón y adenocarcinomas endometriales (Molina et al., 2011). A pesar de estas connotaciones, diferentes estudios han demostrado una mayor sensibilidad al CA125 en estadios tempranos y una especificidad superior en el diagnóstico de pacientes con patología maligna ginecológica. De ahí que hayan declarado al HE4, como el marcador tumoral sustitutivo del CA125 al menos en pacientes premenopáusicas.

Para mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores, Moore y

colaboradores propusieron el uso de un algoritmo, el índice ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina los niveles de HE4, CA125 y el status pre o posmenopáusico de la mujer con masa pélvica, y cuyo objetivo es predecir la posibilidad de que ésta sea maligna (Moore et al., 2009).

Jacobs (1990) desarrolló el RMI (Risk of Malignancy Index), un algoritmo que combina hallazgos ecográficos y características arquitecturales de masas pélvicas junto con niveles de CA125 y status menopáusico (Jacobs et al., 1990). El punto de corte se estableció en 200, de tal forma que valores por encima de dicha cifra se relaciona con malignidad permitiendo mejorar el manejo de pacientes con masas anexiales sospechosas de cáncer de ovario pues son derivadas para su tratamiento por ginecólogos oncológicos (Van der Akker et al., 2010).

La catalogación de las masas anexiales y el manejo de las mismas no es fácil, y de la dificultad de ello deriva la búsqueda de nuevos marcadores tumorales, definición de criterios ecográficos y radiológicos aplicables a la mayoría de las masas y realización de algoritmos que permitan un diagnóstico cuanto menos lo más preciso posible de dichas masas.

El objetivo de este trabajo es demostrar que tanto el marcador tumoral HE4, como el Índice ROMA, aplicados en nuestras pacientes, permiten una mejor caracterización de las masas anexiales, ayudando al diagnóstico y al tratamiento de las mismas de la manera más eficaz.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Material y Método



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Material y Método

Tipo de estudio

Estudio prospectivo, de tipo observacional, de una muestra de 96 pacientes intervenidas quirúrgicamente por masas o quistes anexiales sospechosos en el Hospital Materno Infantil de Málaga, Hospital Comarcal de Antequera y Hospital Comarcal de la Axarquía, a las cuales se les determinó los marcadores tumorales CA125, HE4, CA19.9, y los Índices de Riesgo ROMA y Risk of Malignancy Index (RMI), con objeto de valorar el nuevo marcador HE4 y el Índice ROMA frente al marcador existente (CA125).

Marco del estudio

El estudio se ha realizado con la colaboración conjunta de la Unidad de Gestión Clínica (U.G.C) de Laboratorio y la Unidad de Gestión Clínica (U.G.C) de Obstetricia y Ginecología el Hospital Regional Universitario de Málaga. Ambas Unidades autorizaron la realización del estudio y corroboraron la idoneidad del investigador. De igual modo fue solicitada la evaluación de Proyecto de Investigación al Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga, el cual con fecha 31/01/2014 aceptó la realización del estudio, al no existir ningún tipo de conflicto ético. Se ofreció la participación a las Unidades de Gestión Clínica de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, del Hospital Comarcal de Antequera y del Hospital Comarcal de la Axarquía.

Participantes

Para la realización del estudio se ha tomado como muestra aquellas pacientes derivadas a cirugía por masas o quistes anexiales desde Enero de 2014 hasta agosto de

2015, que cumplieran con unos criterios de inclusión y exclusión enumerados a continuación, por la necesidad de un resultado histopatológico que permitiera comparar el diagnóstico de sospecha con un diagnóstico definitivo y poder evaluar el marcador, el Índice ROMA y el RMI.

Los criterios de inclusión y exclusión, son los enumerados a continuación:

Criterios de inclusión en el estudio

- Pacientes que se intervengan con una sospecha clínica y/o radiológica y/o por marcadores tumorales de cáncer de ovario elevados, mediante laparotomía exploradora/cirugía de estadiaje o mediante laparoscopia diagnóstica para confirmar irresecabilidad y derivación posterior a quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes con masas ováricas sospechosas (tamaño $>$ o igual a 5 cm, sólido-quísticas, con papilas o tabiques gruesos, uni o bilaterales) por ecografía y/o que han requerido RMN, TAC o ambas pruebas radiológicas diagnósticas para una mejor caracterización, aunque el CA 125 y el CA 19.9 estén normales o discretamente elevados.
- Pacientes con marcadores tumorales discretamente elevados en el contexto de quiste anexial no susceptible de seguimiento.

Criterios de exclusión del estudio

- Pacientes con Insuficiencia Renal Crónica o niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dl en el momento de la inclusión.
- Pacientes con antecedentes de neoplasias epiteliales previas.
- Pacientes diagnosticadas previamente de masa abdominal y que hayan recibido tratamiento por ello.
- Pacientes ya diagnosticadas de cáncer de ovario y que hayan recibido

quimioterapia neoadyuvante.

- Pacientes de las cuales no se dispongan de los datos necesarios.
- Paciente que no firmen el consentimiento informado para la extracción de sangre y su posterior estudio.

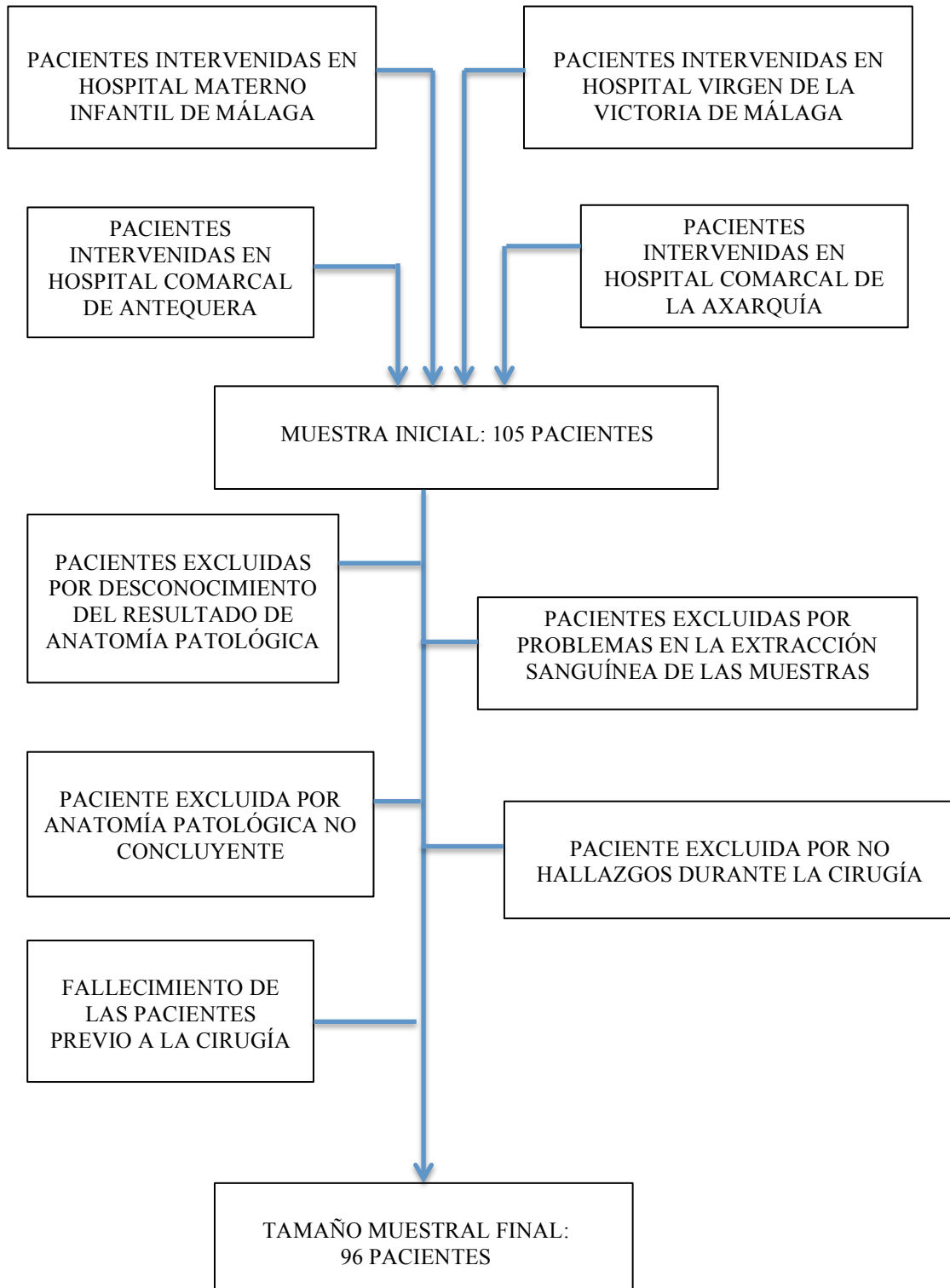
Tamaño muestral

Tamaño de la muestra ($n = 105$). De estas pacientes inicialmente incluidas en el estudio se excluyeron:

- Tres de las pacientes por problemas en la toma de las muestras que imposibilitó obtener los valores de los marcadores tumorales.
- Dos pacientes fueron intervenidas en otro Hospital de la provincia pero los resultados de anatomía patológica tras la cirugía no fueron comunicados.
- En un caso se realizó una laparoscopia por quiste anexial y marcadores tumorales discretamente elevados y no se apreciaron lesiones durante la cirugía.
- En otra paciente la anatomía patológica informó de fibrosis por lo que no se pudo confirmar la lesión maligna pues posteriormente falleció.
- Otras dos pacientes fallecieron antes de la cirugía.

Así, el tamaño final de la muestra fue de 96 ($n = 96$).

Figura 5 Diagrama de selección de pacientes



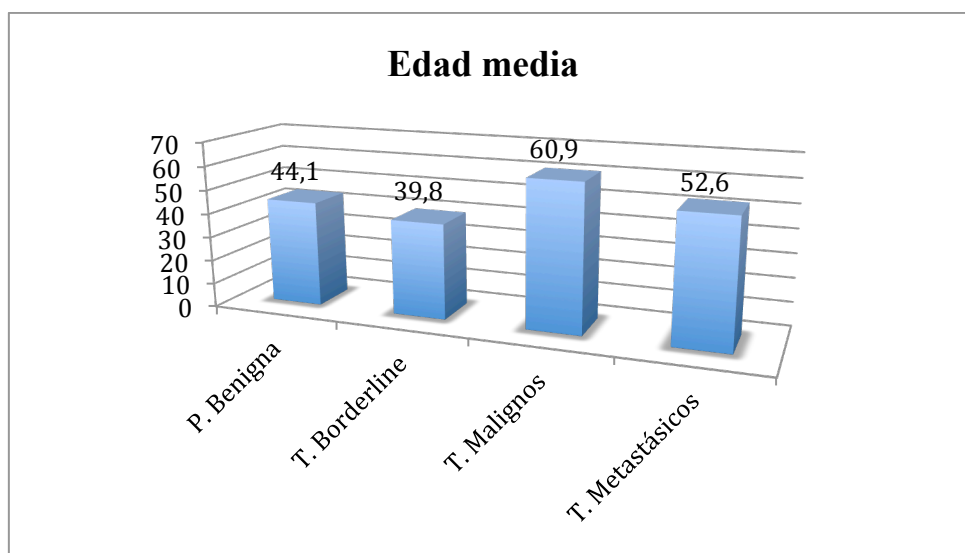
Descripción de la muestra

Edad media de las pacientes

La edad media de las pacientes fue 44.1 años en aquellas con patología benigna ($M_{P. Benigna} = 44.1$), 60.9 años en las pacientes con tumores malignos de ovario ($M_{T. Malignos Ovario} = 60.9$), 39.8 años en las pacientes con tumores borderline de ovario ($M_{T. Borderline Ovario} = 39.8$), y 52.6 años en las pacientes con metástasis ováricas ($M_{T. Metastásicos} = 52.6$).

Tabla 5 Distribución de edades de la muestra

	Media	DS	Mediana
Patología benigna	44.1	11.8	43.5
Tumores borderline	39.8	12.8	45.0
Tumores malignos	60.9	14.2	60.0
Tumores metastásicos	52.6	14.8	50



Gráfica 1 Edad media de las pacientes

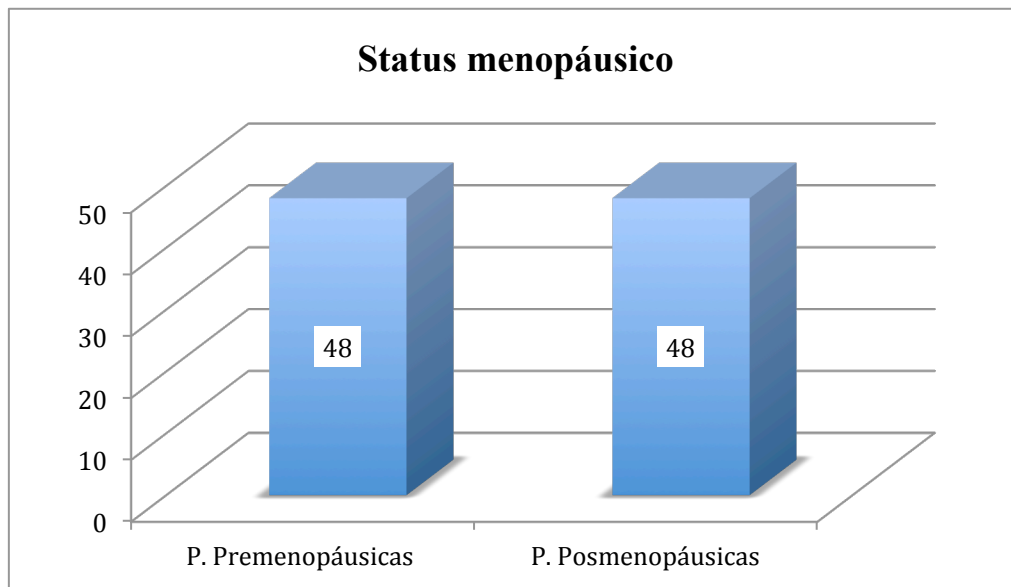
La diferencia de medias entre la edad de las pacientes con tumores benignos con respecto a los malignos fue de 16.82 años, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). También hubo una diferencia de medias estadísticamente significativa entre los tumores borderline de ovario y los tumores malignos, de 21.12 años ($p < 0.007$).

Tabla 6 Pruebas Post hoc. Comparación de medias de la variable edad

		Intervalo de confianza al 95%				
		Dif. medias	Error típico	Sig.	Límite superior	Límite inferior
T. benigna	T. Maligno	-16.8268	2.94	0.0001	-24.776	-8.877
T. maligno	T. Borderline	21.1268	6.2839	0.007	4.182	38.071

Status menopáusico de las pacientes

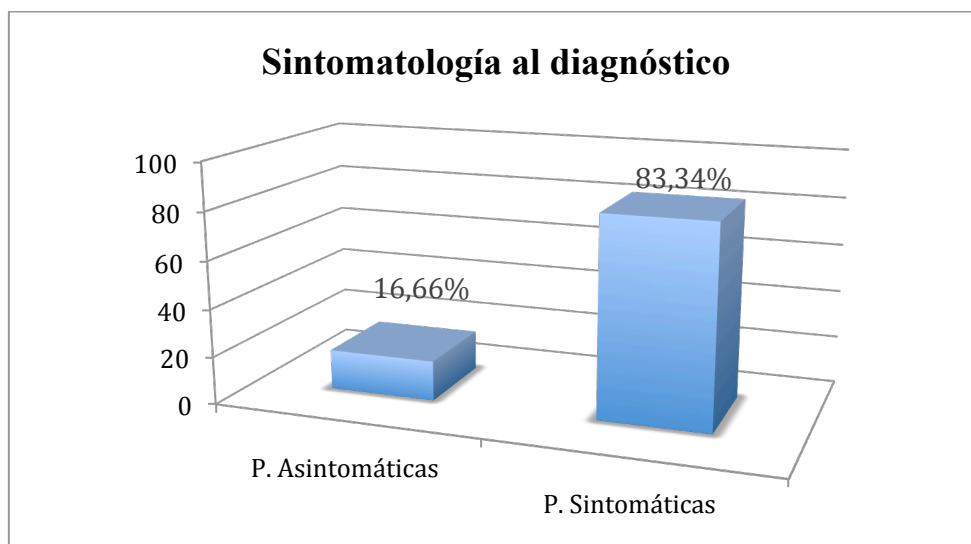
La muestra fue homogénea en cuanto al status menopáusico, pues 48 pacientes fueron premenopáusicas y 48 posmenopáusicas.

**Gráfica 2 Status menopáusico de las pacientes**

Sintomatología en el momento del diagnóstico

Únicamente 16 pacientes estaban asintomáticas a la hora del diagnóstico (16.66%), el resto mostraban algún síntoma como molestias hipogástricas difusas, hinchazón abdominal, pesadez, pérdida de peso, dispepsia o dolor abdominal, entre otros.

Refirieron síntomas el 72.5 % de las pacientes con patología benigna, el 79.54% de las pacientes con tumores malignos de ovario, el 80% de las pacientes con tumores borderline, y el 90% de las pacientes con tumores metastásicos.

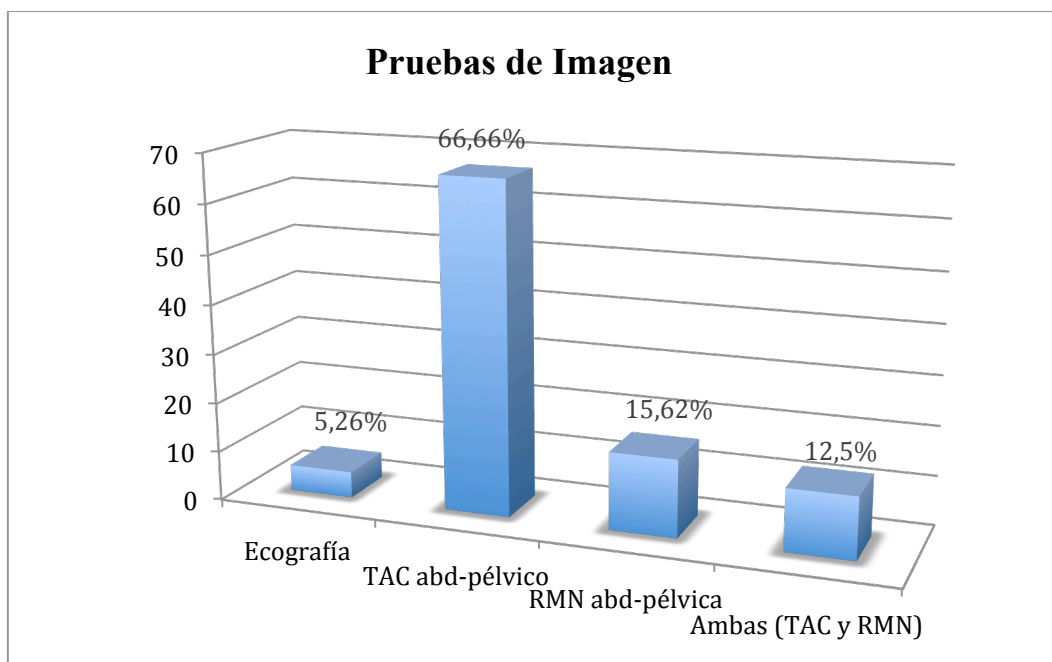


Gráfica 3 Sintomatología al diagnóstico

Pruebas radiológicas solicitadas

Se realizó ecografía ginecológica como única prueba de imagen a 5 pacientes (5.26%). A 64 pacientes (66.66%) se les realizó, además, un TAC abdominopélvico, a 15 (15.62%) una RMN abdominopélica, y a 12 (12.5%) ambas pruebas.

Se le realizó un TAC o RMN abdominopélvica, o ambas pruebas radiológicas, al 90 % de las pacientes de la muestra cuyo resultado anatomopatológico fue finalmente benigno al no ser posible dar un diagnóstico claro de benignidad/malignidad con la ecografía transvaginal o combinada. Dichas pruebas se le realizó también, aisladas o en combinación, al 95.45% de las pacientes con tumores malignos de ovario, al 80% de las pacientes con tumores borderline de ovario y al 100% de las pacientes con tumores metastásicos.

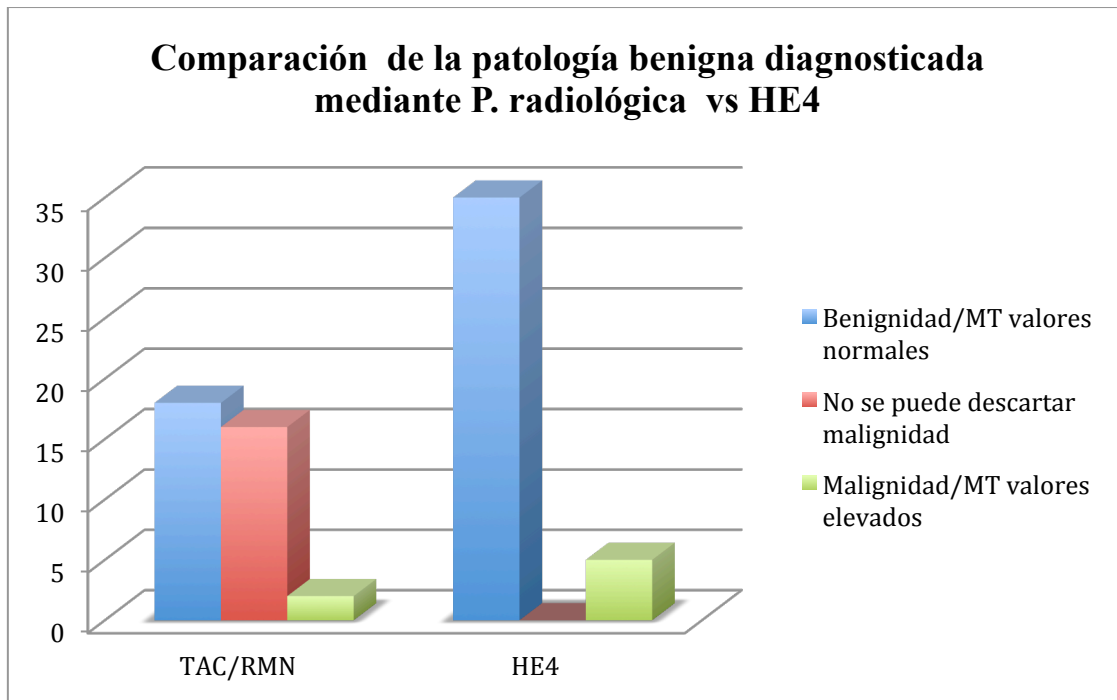


Gráfica 4 Pruebas de imagen realizadas

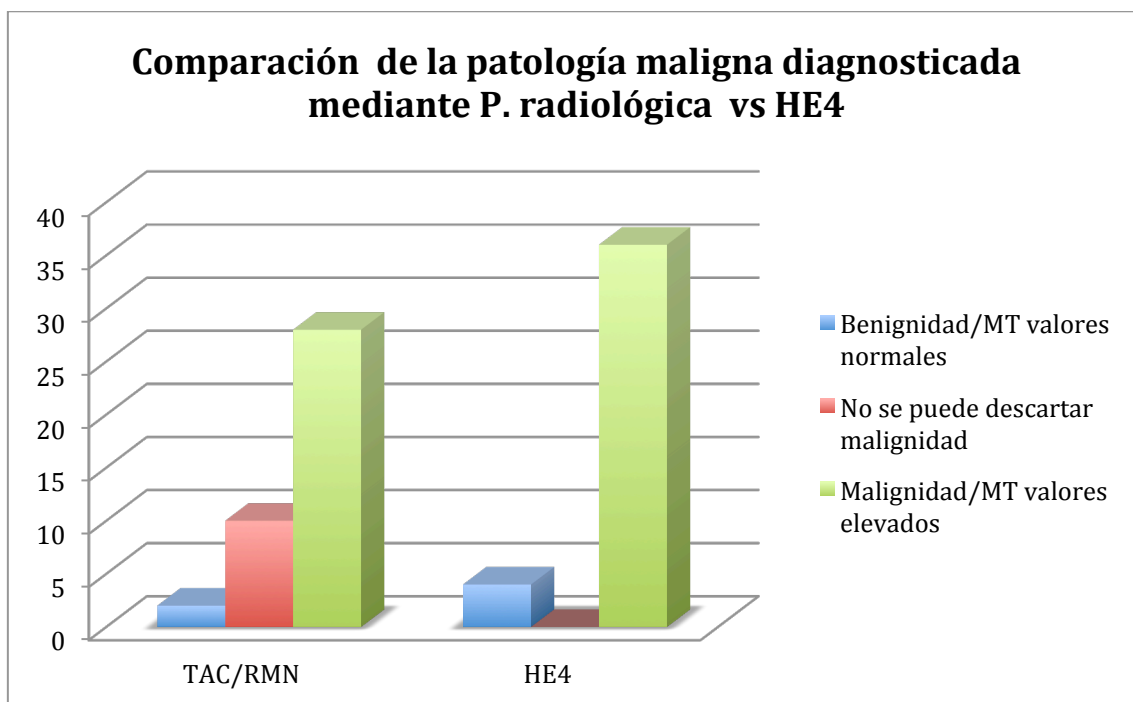
Diagnóstico de sospecha radiológico

De las 40 pacientes diagnosticadas finalmente de una patología benigna, 4 de ellas fueron catalogadas de benignidad por ecografía, 18 pacientes fueron diagnosticadas por TAC o RMN de lesiones benignas, en 16 pacientes con el TAC o la RMN solicitada no pudieron descartar malignidad y a dos se les catalogó como lesiones malignas.

De las 40 pacientes diagnosticadas de un tumor maligno de ovario, 2 pacientes fueron diagnosticadas de patología benigna por una prueba radiológica (TAC o RMN abdominopélvica), en 10 casos no se descartó malignidad con el TAC o la RMN, y en 28 casos se catalogó la lesión como maligna.



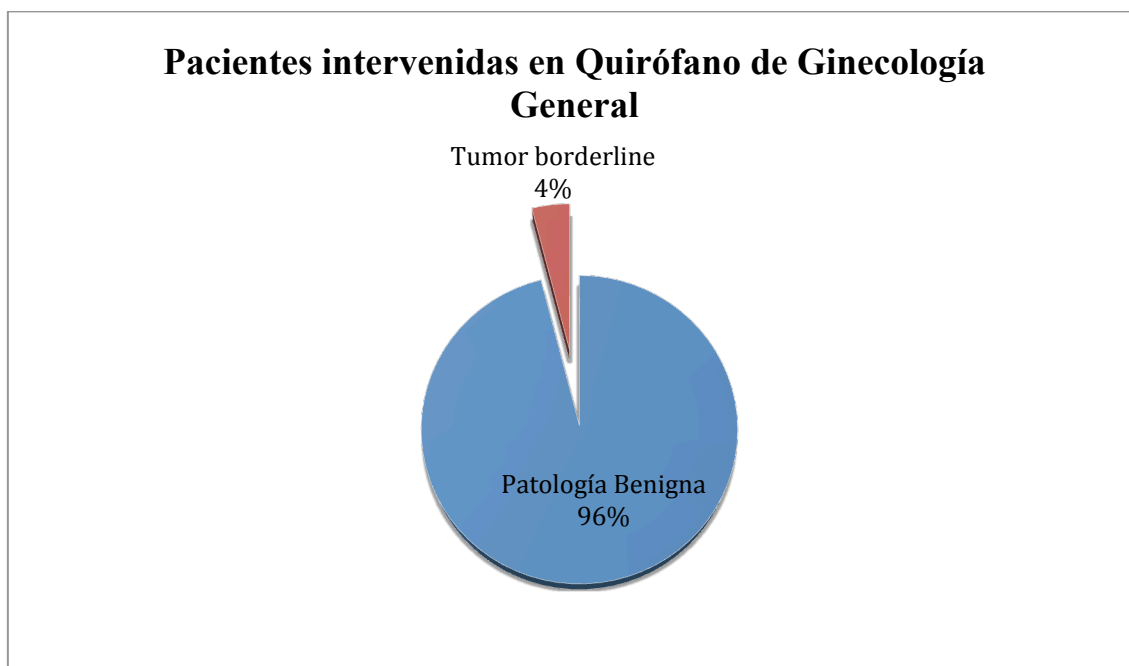
Gráfica 5 Comparación de la patología benigna diagnosticada mediante prueba radiológica vs marcador HE



Gráfica 6 Comparación de la patología maligna diagnosticada mediante prueba radiológica vs marcador HE4

Programación de las pacientes en función del diagnóstico de sospecha

Fueron intervenidas 25 pacientes (26 %) por la Sección de Ginecología General y 71 pacientes (74%) por la Sección de Ginecología Oncológica. De las 25 pacientes a priori catalogadas como patología presumiblemente benigna, una paciente (4 %) se intervino con diagnóstico de quiste simple por ecografía transvaginal, siendo el resultado anatomopatológico definitivo un tumor borderline, con valores de CA125 y HE4 normales (21.35 U/ml y 46.94 pmol/L). De las 71 pacientes intervenidas por la Sección de Ginecología Oncológica, 17 pacientes (23.94%) tuvieron finalmente una patología benigna (2 endometriomas, 1 teratoma, 2 quistes benignos, 2 cistoadenofibromas, 3 lesiones catalogadas como otras, 2 cistoadenomas serosos y 5 cistoadenomas mucinosos). Una de las pacientes con diagnóstico de cistoadenofibroma fue diagnosticada también de un adenocarcinoma endometrial grado I. El marcador HE4 tuvo un valor de 102.6 pmol/L.



Gráfica 7 Pacientes intervenidas en Quirófano de Ginecología General



Gráfica 8 Pacientes intervenidas en Quirófano de Ginecología Oncológica

Instrumentos

Los instrumentos para la realización del estudio han sido, por una parte, el marcador tumoral CA125, utilizado hasta ahora para la evaluación de las masas anexiales junto con la ecografía y demás pruebas radiológicas, y por otra, el marcador HE4, Índice ROMA y el Risk of Malignancy Index (RMI).

Procedimiento

Reclutamiento de las pacientes

El reclutamiento de las pacientes se realizó en base a aquellas pacientes programadas desde dos puertas de entrada principales, y que cumplieran con los criterios de inclusión/exclusión:

- Pacientes programadas desde la Sección de Ginecología Oncológica, bien por diagnóstico de cáncer de ovario o por masa anexial sospechosa en función de

criterios analíticos (elevación marcadores tumorales) y/o características ecográficas/radiológicas.

- Pacientes programadas desde la Sección de Ginecología General, por patología quística presumiblemente benigna susceptible de cirugía.

Obtención y tratamiento de las muestras

Las muestras sanguíneas se obtuvieron de la analítica del preoperatorio o en caso de no ser posible, de la extracción sanguínea el día de la realización de la cirugía o biopsia guiada por imagen.

Se obtuvieron dos alícuotas para realizar el control analítico necesario para el estudio de las pacientes. Estas dos alícuotas se conservaron a -20°C hasta su procesamiento. Una de ellas fue empleada para el análisis de los 3 marcadores eliminándose la muestra sobrante. La otra alícuota se conserva y se usará para realizar comprobaciones si fuera necesario.

Determinación de los marcadores e índice ROMA

Determinación de HE4, CA125 y CA19.

Las determinaciones de CA125, CA19.9 y HE4 fueron realizadas mediante un método de Electroquimioluminiscencia (ECLIA) que está concebido para su empleo en los analizadores automáticos Elecsys y cobas e. En este estudio se utilizó el cobas e 602. Se realiza una técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

Fases del test:

1ª incubación: 20 µL de muestra, un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-CA 125 y un anticuerpo monoclonal anti-CA 125 marcado con quelato de rutenio^{a)} forman un complejo sándwich.

2ª incubación: Después de incorporar las micropartículas recubiertas de

estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo ProCell/ProCell M. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración generada por el sistema a partir de una calibración a 2 puntos y una curva máster.

a) Tris(2,2'-bipiridina)rutenio(II)(Ru(bpy)₃²⁺)

Reactivos de HE4.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- R1 Anticuerpos anti-HE4~biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:
Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-HE4 (ratón) 0.75 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.5; conservante.
- R2 Anticuerpo anti-HE4~Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:
Anticuerpo monoclonal anti-HE4 (ratón) marcado con quelato de rutenio 1.5 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

Reactivos de CA125.

- M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:
Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.
- RI Anticuerpo anti-CA 125~biotina (tapa gris), 1 frasco, 9 mL:
Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-CA 125 (M 11; ratón) 1 mg/L; tampón

fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

R2 Anticuerpo anti-CA 125~Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 9 mL:

Anticuerpos monoclonales anti-CA 125 (OC 125; ratón) marcados con quelato de rutenio 1 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 7.4; conservante.

Reactivos de CA19.9.

M Micropartículas recubiertas de estreptavidina (tapa transparente), 1 frasco, 6.5 mL:

Micropartículas recubiertas de estreptavidina: 0.72 mg/mL; conservante.

R1 Anticuerpo anti-CA 19-9~biotina (tapa gris), 1 frasco, 10 mL:

Anticuerpos biotinilados monoclonales anti-CA 19-9 (ratón) 3 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.5; conservante.

R2 Anticuerpos anti-CA 19-9~Ru(bpy)₃²⁺ (tapa negra), 1 frasco, 10 mL:

Anticuerpo monoclonal anti-CA 19-9 (ratón) marcado con quelato de rutenio 4 mg/L; tampón fosfato 100 mmol/L, pH 6.5; conservante.

Preparación de los reactivos.

Los reactivos incluidos en el estuche están listos para el uso y forman una unidad inseparable.

La información necesaria para el correcto funcionamiento se introduce en el analizador a través de los códigos de barras de los reactivos.

Realización del test.

Las micropartículas se mezclan automáticamente antes del uso. Los parámetros de test se introducen a través de los códigos de barras impresos en el reactivo. Pero si, excepcionalmente, el analizador no pudiera leer el código de barras, el código numérico de

15 cifras se introduce manualmente.

Antes del uso, se atemperan los reactivos refrigerados aproximadamente 20 °C y se colocan en el rotor de reactivos (20 °C) del analizador. Debe evitarse la formación de espuma. El analizador realiza automáticamente los procesos de atemperar, abrir y tapar los frascos.

Calibración.

Trazabilidad: El método ha sido estandarizado frente a la prueba Enzymun-Test CA 125 II estandarizada a su vez frente al test CA 125 II RIA de Fujirebio Diagnostics, frente al método HE4 EIA de Fujirebio Diagnostics, Inc. y frente a la prueba Enzymun-Test CA 19-9.

Cada reactivo Elecsys contiene un código de barras que incluye información específica para la calibración del lote de reactivos. La curva máster predefinida es adaptada al analizador a través del CalSet correspondiente.

Intervalo de calibraciones: Se efectúa una calibración por lote con reactivos frescos (registrados como máximo 24 horas antes en el analizador). Se repite la calibración:

- después de 8 semanas si se trata del mismo lote de reactivos en el caso de CA125, y después de 12 en el caso de HE4 y CA19.9.
- después de 7 días (al emplear el mismo estuche de reactivos en el analizador).
- en caso necesario: por ejemplo, si el control de calidad se encuentra fuera del intervalo definido.

Control de calidad.

Para el control de calidad se emplea PreciControl Tumor Marker para CA125 y Ca19.9, y PreciControl HE4 para HE4, aunque adicionalmente pueden emplearse otros controles apropiados.

Los controles de los diferentes intervalos de concentración deben efectuarse junto con el test en determinaciones simples por lo menos 1 vez cada 24 horas, con cada estuche de reactivos y después de cada calibración.

Los intervalos y límites de control se adaptan a los requisitos individuales del laboratorio, estando los resultados dentro de los límites definidos.

Cálculo.

El analizador calcula automáticamente en pmol/L la concentración de analito de cada muestra en el caso del marcador HE4, y en U/mL en el caso de CA125 y Ca19.9.

Intervalo de medición.

HE4: 15.0-1500 pmol/L (definido por el límite de detección y el máximo de la curva principal). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 15.0 pmol/L. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 1500 pmol/L (o hasta 30000 pmol/L para muestras diluidas por el factor 20).

CA125: 0.600-5000 U/mL (definido por el límite inferior de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección inferior se indican como < 0.600 U/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 5000 U/mL o bien diluidos por el factor 5 respectivamente hasta 25000 U/mL.

CA19.9: 0.600-1000 U/mL (definido por el límite inferior de detección y el máximo de la curva máster). Los valores inferiores al límite de detección se indican como < 0.600 U/mL. Los valores superiores al intervalo de medición se indican como > 1000 U/mL o bien diluidos por el factor 10 respectivamente hasta 10000 U/mL.

Cálculo del Índice ROMA.

El Índice ROMA se calculó en función de los siguientes algoritmos, basados en un

análisis de regresión logística en mujeres premenopáusicas:

$$\text{Predictive index (PI)} = - 12 + 2,38 \times \text{LN (HE4)} + 0,626 \times \text{LN (CA125)}$$

$$\text{Y posmenopáusicas (PI)} = - 8,09 + 1,04 \times \text{LN (HE4)} + 0,732 \times \text{LN (CA125)}$$

$$\text{Predictive probability (PP)} = \frac{\exp^{(PI)}}{1 + \exp^{(PI)}} \times 100$$

Para detectar la mayoría de las neoplasias ováricas se adoptan siguiendo los criterios de Moore unos Índices con una especificidad del 75% PP igual o superior a 13,1 y 27,7 para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente (Moore et al., 2009).

Puntos de corte establecidos para los marcadores tumorales: CA125, HE4, CA19.9.

Los puntos de corte que se establecieron para CA125 fueron <65 U/mL y <35 U/mL en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente.

El punto de corte del marcador en pacientes posmenopáusicas se tomó en función de las recomendaciones del European Group on Tumor Markers (Duffi et al., 2014), y coincide con los valores establecidos en la Oncoguía de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (SEGO, 2014).

En el caso del punto de corte del CA125 en pacientes premenopáusicas, el American College of Obstetricians and Gynecologists sugiere que mujeres con niveles por encima de 200 U/mL y con una masa pélvica es susceptible de derivación a un ginecólogo oncólogo (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2002).

Se tomó el punto de corte establecido por la Oncoguía SEGO del Cáncer epitelial de ovario para pacientes premenopáusicas de 65 U/mL.

Los puntos de corte establecidos para el marcador tumoral HE4 fueron de 70 pmol/L en pacientes premenopáusicas y 120 pmol/L en pacientes posmenopáusicas.

El punto de corte para el CA19.9 fue de 37 U/mL. No se establecen diferencias entre pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.

Recogida de datos

La recogida de datos se ha realizado individualmente en cada paciente, utilizando los datos recogidos de las historias clínicas a partir de las siguientes aplicaciones informáticas del Hospital Regional Universitario de Málaga:

X-HIS: Programa de Información Hospitalaria, soporte de la historia clínica electrónica, que integra la información de salud de cada usuario. Este programa está actualmente siendo reemplazado por DIRAYA.

DIRAYA: Aplicación informática que se utiliza en el sistema sanitario público de Andalucía como soporte de la historia clínica electrónica, y que integra toda la información de Salud de cada usuario, accesible para los profesionales sanitarios desde cualquier centro de los servicios de salud para su gestión y consulta.

Se facilita así al profesional sanitario el acceso a la información desde cualquier punto del hospital, quedando integrada la información del paciente automáticamente en su historia digital de salud: diagnóstico, prescripción de fármacos, cuidados, alergias, así como los informes de alta hospitalaria, siendo accesibles para el médico de familia en atención primaria. Esto favorece la coordinación entre ambos ámbitos asistenciales, primaria y hospitales.

AQUA: acrónimo de Actividad Quirúrgica Asistencial (multiarquitectura integrada), es un programa informático que integra la actividad quirúrgica realizada en el hospital, junto con la historia clínica de la paciente, y con acceso a Servolab y Centricity. Actualmente también está siendo reemplazada por DIRAYA.

Servolab: Herramienta de acceso asistencial a los resultados de laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga.

Centricity Radiology web: Aplicación que permite el acceso a las pruebas diagnósticas radiológicas realizadas en el Hospital Regional Universitario de Málaga.

Variables del estudio

Las variables fueron recogidas en una tabla Excel, estableciéndose 5 categorías:

1. Variables clínicas:

1.1. Edad:

Variable cuantitativa discreta definida por los años de vida de la paciente. Tanto el RMI como el Índice ROMA son algoritmos que no tienen en cuenta la edad sino el status pre o posmenopáusico de las pacientes. Con respecto al HE4, incluido en el Índice ROMA, si bien se calcula en función del estado menopáusico de la mujer, estudios posteriores a la realización del algoritmo también sugieren que el status menopáusico no juega un valor en el incremento del valor, sino que el factor crítico es la edad. La razón de este incremento es desconocida, aunque parece que se relaciona con el empeoramiento de la función renal o el incremento de las comorbilidades. Esto es importante tenerlo en cuenta a la hora de considerar el límite superior de la normalidad del HE4 en las diferentes subpoblaciones, así como también en el caso de un cáncer de ovario conocido, establecer puntos de corte individualizados para cada paciente, sobre todo en pacientes posmenopáusicas (Moore et al., 2012). De ahí introducir la edad como variable.

1.2. Estado premenopáusico/posmenopáusico:

Variable cualitativa nominal que cataloga a las pacientes según su status menopáusico. Se define menopausia como el cese permanente de las menstruaciones que resulta de la pérdida de la actividad folicular ovárica. Es la última regla y suele ocurrir alrededor de los 50 años. Se reconoce tras 12 meses consecutivos de amenorrea, sin que exista ninguna otra causa patológica o fisiológica (Miñano, 2012).

1.3. Sintomatología:

Se establecerá como variable cualitativa ordinal dicotómica con el fin de simplificar el estudio, permitiendo establecer la posibilidad de diagnóstico de un cáncer de ovario en estadios iniciales. Describe la presencia o no de clínica en el momento del diagnóstico.

2. Variables analíticas:

2.1. Marcador tumoral CA125:

Variable cuantitativa continua. Es una glicoproteína de alto peso molecular, con características muy similares a la mucina, cuyas unidades de medida son U/mL. En la actualidad, el CA125 es el marcador tumoral recomendado tanto en la Oncoguía SEGO del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (SEGO, 2014) como en las guías NCCN 2015 (NCCN, 2015) para establecer un diagnóstico frente a una masa anexial sospechosa o como ayuda en la detección de carcinoma ovárico residual en pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea. Sin embargo, no es recomendado como método de detección precoz en pacientes asintomáticas.

2.2. Marcador tumoral HE4:

Variable cuantitativa continua expresada en pmol/L. La HE4 es una proteína de 11 kDa precursora de la proteína E4 secretada en el epidídimo que pertenece a una familia de inhibidores de la proteasa involucrados en la función inmunitaria. En el 2008, la FDA aprobó el uso de la Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) como marcador para monitorizar la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario.

2.3. Marcador tumoral CA19.9:

Variable cuantitativa continua cuyas unidades de medida son U/ml. Determinante antigénico mucínico formado por un gangliósido que es un derivado siálico del antígeno

del grupo sanguíneo Lewis A. Los individuos con Grupo Lewis a-b-, un 5% de la población, no expresan este antígeno.

2.4. Índice ROMA:

Variable cuantitativa continua que define la probabilidad predictiva de que una masa anexial sea benigna o maligna, calculada para cada paciente usando una fórmula de regresión logística basada en el status menopáusico de la paciente, y sus niveles de CA125 y HE4, con unos resultados que pueden variar entre 0 y 100%.

2.5. Creatinina:

Variable cuantitativa continua expresada en mg/dL. La creatinina sanguínea es un cromógeno natural derivado del metabolismo de la creatina muscular que se filtra en el glomérulo renal y en teoría se excreta sin ser reabsorbida, metabolizada o secretada a su paso por la estructura tubular de la nefrona.

Se incluye la creatinina como variable al ser la Insuficiencia Renal un factor que puede influir sobre los niveles de HE4. Se establece como criterio de exclusión del estudio unos niveles de creatinina >1.5 mg/dL.

2.6. Alanín Amino-Transferasa (ALT):

Variable cuantitativa continua cuyo nivel de medida se expresa en UI/L. Enzima o Transaminasa que participa en la transferencia de grupos amino desde los alfa-aminoácidos a los alfa-cetoácidos. Su elevación es una prueba de función hepática alterada, siendo muy sensible al daño hepatocelular (Díaz J, 1997).

2.7. Gamma-Glutamil Transpeptidasa (GGT):

Variable cuantitativa continua expresada en UI/L. La GGT se encuentra en hepatocitos y en células del epitelio biliar, siendo una enzima muy sensible para detectar patología hepatobiliar, sin embargo es muy poco específica.

3. Variables relacionadas con las pruebas de imagen:

3.1. Realización de técnica radiológica, Resonancia Nuclear Magnética (RNM) o Tomografía Axial Computerizada (TAC):

Variable cualitativa nominal. La catalogación de las características de las masas anexiales fue complicada porque no existe una estandarización de los hallazgos ecográficos en nuestro hospital, y sobre todo los diagnósticos de sospecha de la patología se hacen en función de la valoración subjetiva de la ecografía realizada.

Por otra parte, en los casos en los cuales la paciente presentaba clínica de sospecha de cáncer de ovario avanzado, se le realizaba como estudio de extensión un TAC, por lo que hay pacientes que no tenían realizada ecografía ginecológica abdominal y/o vaginal. En otros casos se solicitaba además de la ecografía ginecológica, una RNM o una TAC para caracterizar mejor la lesión.

3.2. RMI (Risk of Malignancy Index):

Variable cuantitativa continua. Algoritmo que combina hallazgos ecográficos y características arquitecturales de masas pélvicas junto con niveles de CA125 y status menopáusico.

El RMI (Risk of Malignancy Index) es un algoritmo muy simple, basado en el status pre o posmenopáusico de la paciente, características ecográficas de las masas pélvicas (masa multiloculada, presencia de áreas sólidas, ascitis, bilateralidad, metástasis intraabdominales) y valor de CA125. Un valor por encima de 200, cataloga a la lesión como de alto riesgo por lo que la paciente debe ser derivada a un ginecólogo oncólogo. Este algoritmo, no utilizado tampoco en nuestro hospital, sí lo es en países anglosajones y ampliamente comparado con el Índice ROMA o las características ecográficas realizadas por un personal experto, por lo que fue incluido en el estudio.

Conviene resaltar que tal y como se ha referido previamente, en algunas pacientes

no se realizaba ecografía, por lo que si bien el RMI fue validado para ser usado con imágenes ecográficas y no por imágenes obtenidas por otras técnicas de imagen, éstas fueron utilizadas en el estudio tal y como se ha hecho en otros (Moore et al., 2010).

Tabla 7 Risk of Malignancy Index (RMI)

Cut -off > 200: remitir al oncólogo

$RMI = U \times M \times CA125$

Puntuación de la ecografía (U)

0 para score ECO de 0

1 para score ECO de 1

3 para score ECO de 2-5

Score ECO asigna un punto para cada característica:

Quiste de ovario multiloculado

Masa ovárica con componente sólido

Lesión bilateral

Ascitis

Evidencia de enfermedad metastásica (M1) intraabdominal

Puntuación del estado menopáusico (M):

1 si menopausia

2 si posmenopausia

Nota: Adaptado de Van Gorp, T., Veldman, J., Van Calster, B., Cadron, I., Leunen, K., Amant, F., ... & Vergote, I. (2012). Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*, 48(11), 1649-1656.

3.3. Diagnóstico de sospecha radiológico previo a la cirugía:

Variable cualitativa nominal. Se establecen 3 posibilidades: benigno, maligno y no puede descartarse malignidad. El objetivo de introducir esta variable es comparar HE4 e Índice ROMA con RMI o la realización adicional de una prueba radiológica, con lo que se analizaría también la eficiencia del marcador en términos económicos.

4. Variables relacionadas con la cirugía:

4.1. Variable quirófano asignado:

Variable cualitativa nominal, con dos posibilidades: Ginecología general / Ginecología Oncológica.

En cuanto a las variables relacionadas con la cirugía se establecieron aquellas que permitieran comparar si HE4 solo o en combinación con CA125 en Índice ROMA es más eficiente que la realización de una prueba radiológica (TAC/RMN) en pacientes con masas abdominales complejas. Además un aspecto importante que se incluyó como objetivo fue comprobar si HE4 en premenopáusicas e Índice ROMA en posmenopáusicas permiten una mejor catalogación de aquellas pacientes que deben ser derivadas a cirugía oncológica, derivando con tranquilidad a aquellas pacientes susceptibles de cirugía más conservadora.

A su vez, la repercusión que a nivel de programación de quirófanos y rentabilidad del tiempo puede derivarse (pues en casos con sospecha fundada de patología maligna por los niveles del marcador HE4 o Índice ROMA, la programación podría hacerse en base a una biopsia intraoperatoria con alta probabilidad de ser positiva para carcinoma) sería otro valor del marcador (de forma individual o asociado a CA125) a tener en cuenta.

4.2. Variable diagnóstico de sospecha:

Variable cualitativa nominal, con varias posibilidades:

Endometriosis, teratoma, quiste benigno, cistoadenoma, cistoadenofibroma, otra lesión benigna, lesión sospechosa, cáncer de ovario.

4.3. Variable citorreducción quirúrgica:

Variable cualitativa ordinal, con cuatro posibilidades:

- 4.3.1. Completa: Sin evidencia macroscópica de tumor tras cirugía.
- 4.3.2. Completa sin linfadenectomía paraaórtica: Sin evidencia macroscópica de

tumor tras cirugía, pero no se ha realizado el paso de la estadificación quirúrgica linfadenectomía paraaórtica bien por las condiciones clínicas de la paciente, bien por otro motivo, reflejado o no en la historia clínica.

- 4.3.3. Óptima: Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía < 1 cm.
- 4.3.4. Subóptima: Implante de mayor tamaño al finalizar la cirugía ≥ 1 cm.
- 4.3.5. Subóptima (Laparoscopia previa a quimioterapia neoadyuvante): La intención de la cirugía es una verificación histológica del cáncer de ovario sin intento citorreductor, pues se considera un caso no operable desde el inicio, bien sea por criterios de irreseabilidad, o por contraindicación quirúrgica formal. Este protocolo puede resultar una alternativa válida a la citorreducción subóptima que, además de carecer de impacto sobre la supervivencia, se asocia a una alta tasa de morbi-mortalidad.

Tabla 8 Criterios de irreseabilidad óptima primaria en el cáncer de ovario

Criterios de irreseabilidad óptima primaria

- Metástasis viscerales extensas en hígado y pulmón (en caso de lesiones únicas puede contemplarse su exéresis).
 - Masas tumorales voluminosas en raíz del mesenterio, que afectan a arteria mesentérica superior.
 - Gran afectación de la serosa intestinal que obligara a extensa resección intestinal (síndrome de intestino corto).
 - Conglomerados adenopáticos retroperitoneales voluminosos por encima de los vasos renales.
 - Nódulos diafragmáticos voluminosos, con penetración en tórax.
 - Pacientes inoperables: Pacientes con mal estado general y/o con patología asociada severa.
-

Nota: Fuente: Adaptado de “Oncoguía SEGO: Cáncer epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.”

5. Variables relacionadas con el diagnóstico anatómico-patológico definitivo.

5.1. Variable diagnóstico definitivo:

Variable cualitativa nominal con las siguientes posibilidades: benigno, maligno, borderline, metástasis.

5.2. Variable histología definitiva:

Variable cualitativa nominal. Posibilidades: endometriosis, teratoma, quiste benigno, cistoadenoma, cistoadenofibroma, otra lesión benigna, metástasis, cáncer epitelial seroso de ovario, cáncer epitelial mucinoso de ovario, cáncer epitelial de células claras, cáncer endometriode, cáncer indiferenciado, tumor borderline, tumor mesenquimal, tumor mixto (epitelial y mesenquimal), tumor de los cordones sexuales-estroma, tumor maligno de células germinales, otros tumores malignos.

5.3. Variable estadio:

Variable cualitativa ordinal politómica, existiendo 4 estadios: I, II, III y IV. Los estadios hacen referencia al sistema de estadificación de los cánceres de ovario, trompa de Falopio y cáncer peritoneal de la International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). Esta variable se tuvo en cuenta para los tumores malignos de ovario y borderline, pero no para los tumores metastásicos ni tampoco para la patología benigna. Se recogen los estadios sin hacer subdivisiones dentro de cada uno de ellos, tal y como aparecen reflejados en la mayoría de los estudios publicados al respecto.

Tabla 9 Estadificación quirúrgica y patológica del cáncer de ovario, trompa de Falopio y peritoneo (Estadios FIGO 2014)

Estadio I. limitado a los ovarios o a las trompas de falopio.	
IA	Tumor limitado a un ovario (cápsula intacta) o trompa de falopio, ausencia de tumor en la superficie ovárica o en la de las trompas de falopio; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IB	Tumor limitado a ambos ovarios (cápsulas intactas) o a ambas trompas de falopio, ausencia de tumor en la superficies ováricas o tubáricas; ausencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
IC	Tumor limitado a uno o ambos ovarios o trompas de falopio con cualquiera de las siguientes lesiones: IC1-Rotura operatoria. IC2- Cápsula rota preoperatoria, o, tumor en superficie ovárica o tubárica. IC3-Presencia de células malignas en la ascitis o en los lavados peritoneales.
Estadio II. El tumor se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de falopio con extensión pélvica (por debajo del promontorio) o bien se trata de un tumor primario del peritoneo.	
IIA	Extensión y/o implantes en el útero y/o trompas de Falopio y/o ovarios.
IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos intraperitoneales.
Estadio III. El tumor afecta a uno o ambos ovarios o trompas de falopio, o bien se trata de cáncer primario del peritoneo con diseminación peritoneal extrapélvica, y/o metástasis ganglionares retroperitoneales confirmadas citológica o histológicamente.	
IIIA	Metástasis microscópica peritoneal fuera de la pelvis (por encima del promontorio) (no tumor macroscópico) con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. IIIA1: Exclusivamente metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales (pélvicos y/o paraaórticos) confirmados citológica o histológicamente. IIIA1 (i) Metástasis de menos o igual a 10 mm. de diámetro mayor. IIIA1 (ii) Metástasis de más de 10 mm. de diámetro mayor. IIIA2 Metástasis extrapélvicas microscópicas con o sin afectación de ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIB	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño igual o menor a 2cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales.
IIIC	Metástasis macroscópica peritoneal fuera de la pelvis de un tamaño mayor de 2 cm con o sin metástasis a los ganglios linfáticos retroperitoneales. La extensión a la cápsula hepática y esplénica se clasifica como estadio IIIC.
Estadio IV. El tumor afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia (excluidas las metástasis peritoneales).	
IVA	Derrame pleural con citología positiva para células malignas.
IVB	Metástasis parenquimatosas y metástasis a órganos extra-abdominales (incluidos los ganglios linfáticos inguinales y los localizados fuera de la cavidad abdominal) Metástasis en el parénquima hepático es igual a estadio IVB.

Nota: Adaptado de “Oncoguía SEGO: Cáncer Epitelial de ovario, trompa y peritoneo 2014. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Octubre 2014.”

5.4. Variable tipo tumor ovario:

Variable cualitativa dicotómica. Posibilidades: Tipo I, tipo II.

Recientemente, el cáncer epitelial de ovario se ha dividido, en base a morfología y genética molecular, en tumores tipo I y tipo II (Singer, Kurman, Chang, Cho, & Shih, 2002; Shih & Kurman, 2004; Kurman & Shih, 2010).

Los tumores tipo I incluyen los tumores serosos de bajo grado, endometrioides de

bajo grado, células claras, mucinosos y carcinomas transicionales (Brenner).

Los tumores tipo II comprenden los serosos de alto grado (G2, G3), endometrioides de alto grado (G2, G3), carcinomas indiferenciados y tumores mesodérmicos mixtos malignos, y corresponden al 75% de todos los cánceres epiteliales de ovario y del 90% de las muertes debidas a esta patología (Güth et al., 2007; Kurman & Shih, 2010).

Análisis estadístico de los datos

Para el análisis de los datos se ha empleado el programa estadístico SPSS, edición 15.0 para Windows (“Statistical Package for the Social Sciences”).

La valoración estadística de los resultados se ha realizado mediante pruebas estadísticas descriptivas y analíticas o inferenciales.

Estadística descriptiva.

Se determinaron las medias y medianas para las variables cuantitativas, así como tablas de frecuencia y porcentaje para las variables cualitativas. Se realizaron gráficas según el tipo de información, cuantitativa o cualitativa, para resumir de forma clarificadora los datos.

Estadística analítica o inferencial.

Para contrastar las posibles asociaciones entre dos o más variables y la intensidad de esa asociación.

Se procedió a comprobar el supuesto de normalidad de las mismas para la utilización de pruebas paramétricas, mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, y en las variables con menos de 30 casos, mediante el test de Shapiro Wilk.

Para analizar la relación entre dos variables continuas se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson en caso de que se cumplieran las condiciones de normalidad

de las variables. También se calculó la correspondiente significación de este coeficiente para determinar si el valor obtenido muestra que las variables están relacionadas en realidad o tan solo presentan dicha relación como consecuencia del azar.

Para analizar las diferencias existentes en los valores de las variables continuas en dos grupos se aplicó la prueba T de Student para dos muestras independientes. Se comprobaron las condiciones de homocedasticidad (a través del Test de Levene). En caso de que no se pudiera aceptar la normalidad se aplicó la correspondiente prueba no paramétrica Mann-Whitney. En el caso de que se obtuvieran resultados estadísticamente significativos se calcularon los intervalos de confianza al 95% de la diferencia de medias, lo cual permitió estimar entre que valores se encuentra la diferencia de valores de estas variables.

Para comparar más de dos grupos de una variable cuantitativa se ha hecho el Análisis de la Varianza (ANOVA), cuando la variable ha seguido una distribución normal. Para diferenciar qué media difiere de otra se ha usado un tipo particular de contraste denominado comparaciones múltiples *post hoc* o comparaciones *a posteriori*.

Concretamente se ha seleccionado el Test HSD (Honestly-significant-difference) de Tukey, que permite comparar las medias de los t niveles de un factor después de haber rechazado la hipótesis nula de igualdad de medias mediante la técnica ANOVA.

En el caso de la relación entre dos variables cualitativas, se ha utilizado las tablas de contingencia para su descripción y el test Chi-cuadrado como test de independencia/homogeneidad o la prueba exacta de Fisher en el caso en que el porcentaje de valores esperados menores de 5 superaba el 20%.

En todos los casos se ha considerado la existencia de significación estadística a aquella con $p \leq 0,05$, y el intervalo de confianza se estableció en el 95%.

Protección de datos

El estudio se ciñó estrictamente y en todo momento a las leyes de protección de datos y de protección de los derechos de los pacientes, utilizando una base de datos protegida. No se hizo referencia alguna a sus nombres ni se les identificó en ningún informe o publicación.



Resultados



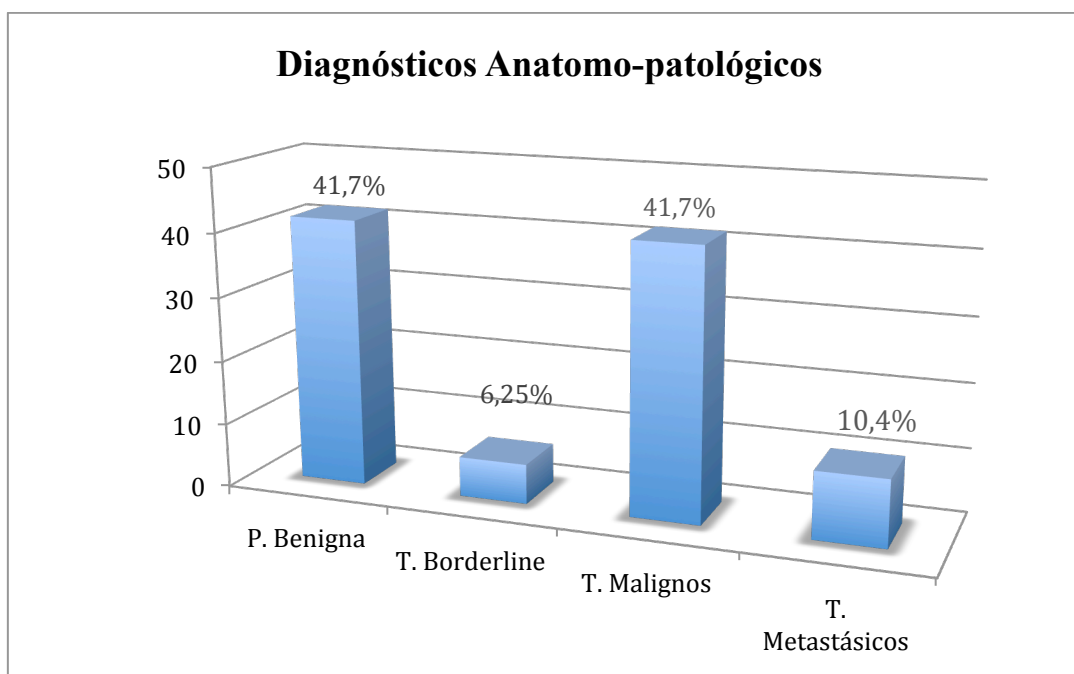
UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Resultados

Un total de 96 pacientes fueron derivadas a cirugía por masas o quistes anexiales desde enero de 2014 hasta agosto de 2015 en el Hospital Regional Universitario de Málaga (93 pacientes), Hospital Comarcal de Antequera (un paciente) y Hospital Comarcal de la Axarquía (dos pacientes), cumpliendo con los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio.

Diagnósticos Anatómo-patológicos

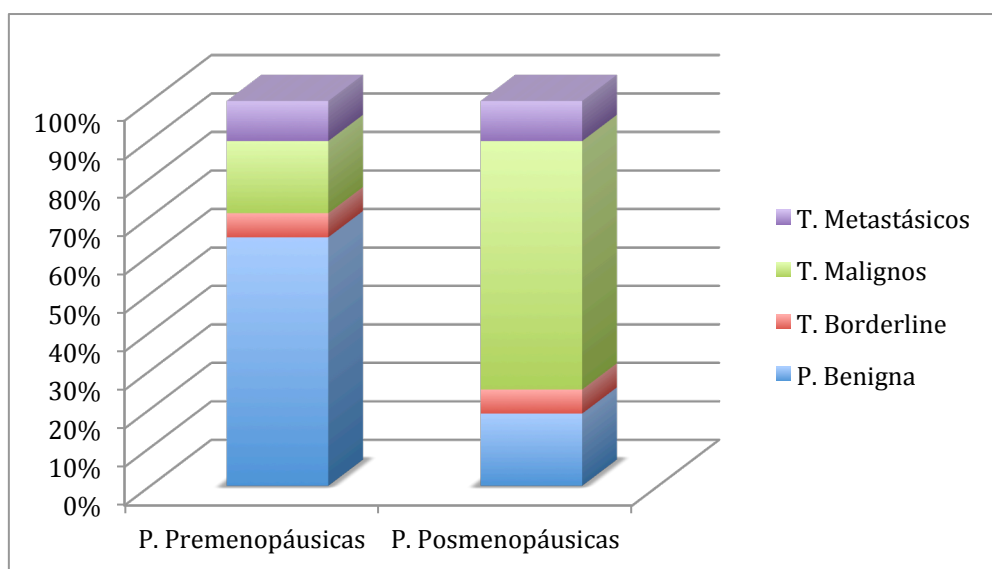
Fueron diagnosticadas 40 pacientes (41.7%) de una patología benigna, 40 pacientes (41.7%) de un tumor maligno de ovario, 6 pacientes (6.25%) de tumor ovárico borderline y 10 (10.4%) de un tumor metastásico.



Gráfica 9 Diagnósticos Anatómo-patológicos

Distribución de la patología en función del status menopáusico

La muestra fue homogénea en cuanto al status, pues 48 (50%) pacientes eran premenopáusicas y 48 (50%) posmenopáusicas. Teniendo en cuenta las pacientes premenopáusicas, 31 (64.59%) fueron diagnosticadas de patología benigna, 9 (18.75%) de un tumor maligno de ovario, 3 (6.25%) de tumor borderline y 5 (10.41%) de tumor metastásico. En cuanto a las pacientes posmenopáusicas, 9 (18.75%) fueron diagnosticadas de patología benigna, 31 (64.59%) de tumor maligno de ovario, 3 (6.25%) de tumor borderline y 5 (10.41%) de tumor metastásico.



Gráfica 10 Distribución de la patología en función del status menopáusico

Tabla 10 Distribución de la patología en función del status menopáusico

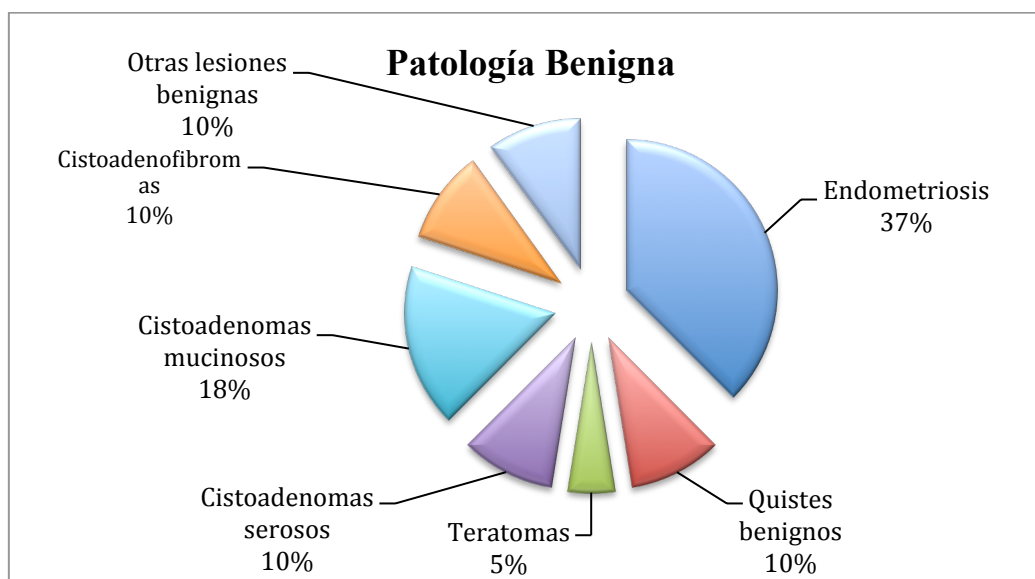
	P. Premenopáusicas		P. Posmenopáusicas	
P. Benigna	31	64.59%	9	18.75%
T. Borderline	3	6.25%	3	6.25%
T. Malignos	9	18.75%	31	64.59%
T. Metastásicos	5	10.41%	5	10.41%
Total	48	100%	48	100%

Patología benigna

Con respecto a la patología benigna, hubo 15 casos de endometriosis, 4 quistes benignos, 2 teratomas, 4 cistoadenomas serosos, 7 cistoadenomas mucinosos, 4 cistoadenofibromas y 4 clasificadas como “otras lesiones benignas”.

Tabla 11 Patología benigna

	Número de casos	Porcentaje
Endometriosis	15	37.5%
Quistes benignos	4	10%
Teratomas	2	5%
Cistoadenomas serosos	4	10%
Cistoadenomas mucinosos	7	17.5%
Cistoadenofibromas	4	10%
Otras lesiones	4	10%
Total	40	100%



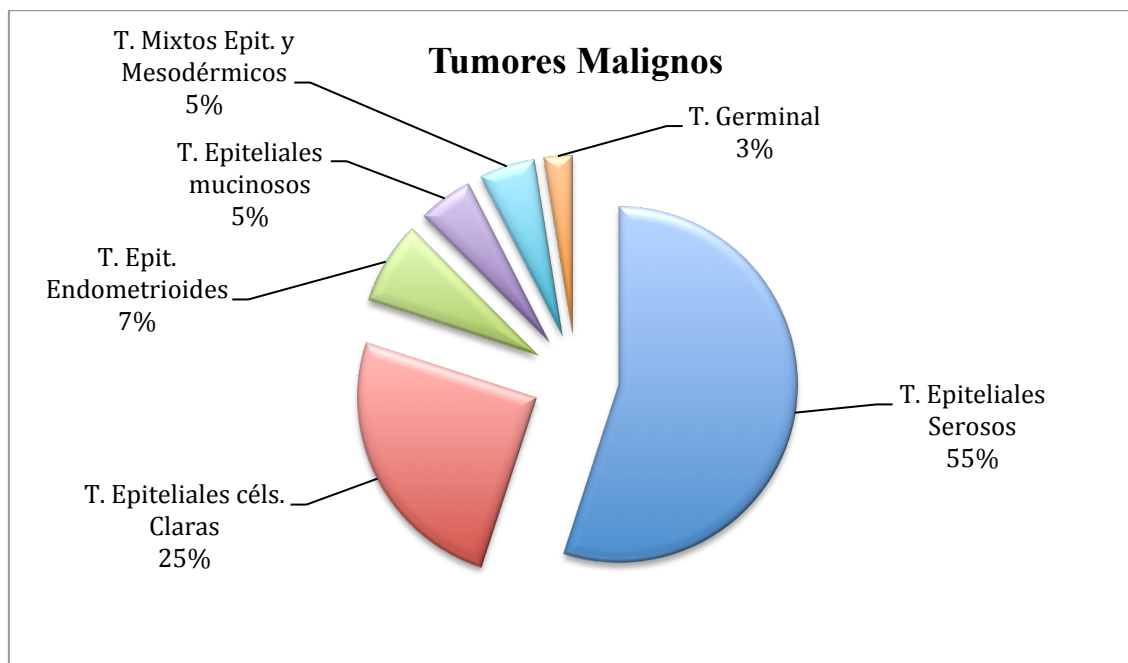
Gráfica 11 Patología benigna

Tumores Malignos de ovario

En cuanto a los tumores malignos de ovario, 22 fueron serosos, 2 mucinosos, 3 endometrioides, 10 de células claras, 2 mixtos epiteliales y mesenquimales y un tumor germinal.

Tabla 12 Tumores malignos de ovario

	Número de casos	Porcentaje
T. epiteliales serosos	22	55%
T. epiteliales mucinosos	2	5%
T. epiteliales endometrioides	3	7%
T. epiteliales de células claras	10	25%
T. mixtos epiteliales y mesenquimales	2	5%
T. germinal	1	3%
Total	40	100%

**Gráfica 12 Tumores malignos de ovario**

Status menopáusico en la patología maligna

El 22.50% de los tumores malignos de ovario se diagnosticó en pacientes premenopáusicas, y el 77.50 % en pacientes posmenopáusicas.

Tabla 13 Status menopáusico en patología maligna

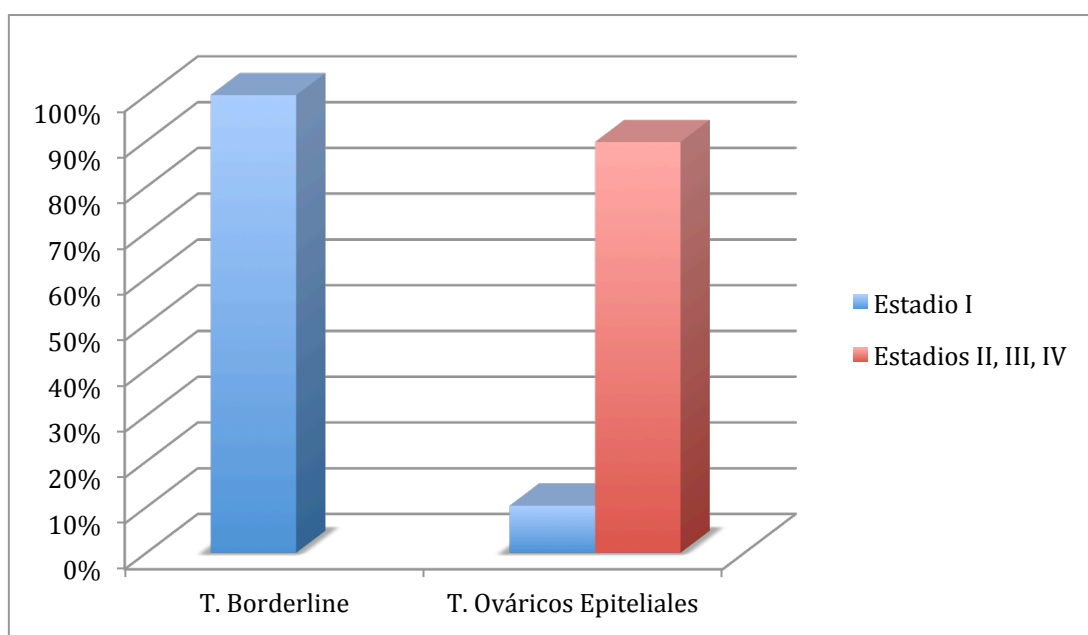
	Número de casos	Porcentaje
Pacientes premenopáusicas	9	22.50%
Pacientes posmenopáusicas	31	77.5%
Total	40	100%

Estadios al diagnóstico

Se diagnosticaron 4 tumores malignos de ovario (10.26%) en estadio I. El resto (89.74%) de los tumores malignos de ovario se diagnosticaron en estadios II, III y IV (3 estadios II, 32 estadios III y un estadio IV). El 100% de los tumores borderline de ovario se diagnosticaron en estadio I.

Tabla 14 Estadios en el momento del diagnóstico

		Número de casos	Porcentaje
T. borderline	Estadio I	6	100%
T. ováricos epiteliales	Estadio I	4	10.26%
	Estadio II	3	7.69%
	Estadio III	31	79.49%
	Estadio IV	1	2.56%

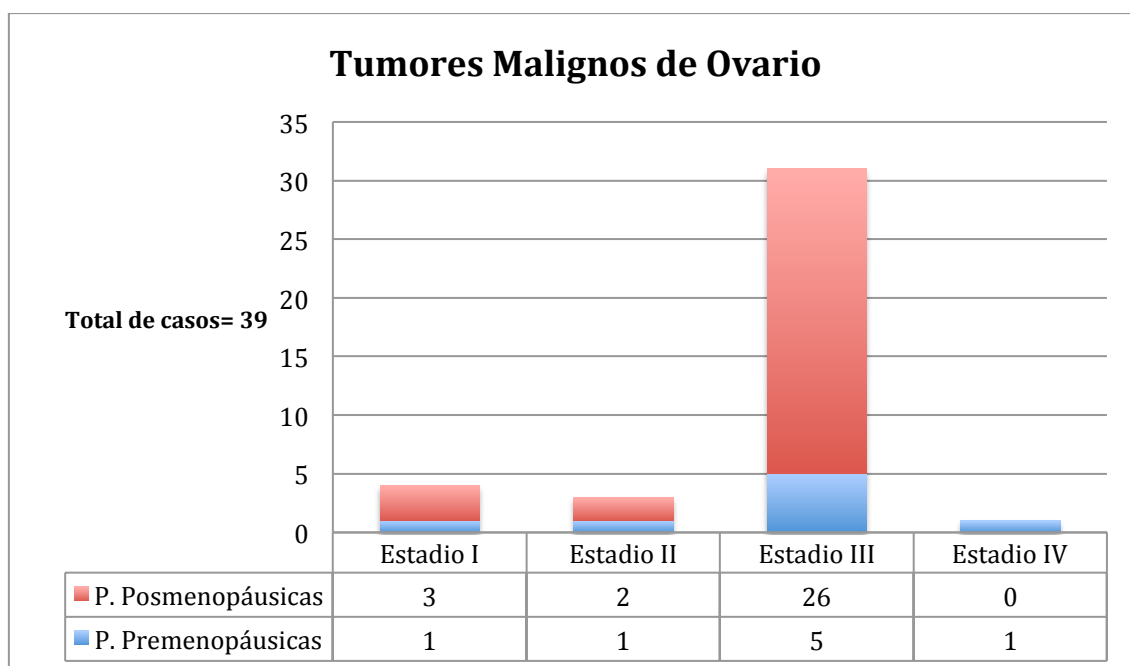


Gráfica 13 Estadios Tumores borderline y Tumores ováricos epiteliales en el momento del diagnóstico

Distribución de los estadios de los tumores malignos de ovario en función del status menopáusico

El 22.50% de los tumores malignos de ovario se diagnosticó en pacientes premenopáusicas (9 casos), y el 77.50% en pacientes posmenopáusicas (31 casos).

De las pacientes premenopáusicas, una paciente se diagnosticó en un estadio I, una en estadio II, 5 en estadios III y una paciente en estadio IV. En las pacientes posmenopáusicas, hubo 31 pacientes con tumores malignos. Se diagnosticaron 3 pacientes en estadio I, 2 pacientes en estadio II y 26 en estadio III.



Gráfica 14 Distribución de los estadios de los tumores malignos de ovario en función del status menopáusico

Tumores tipo I y tipo II

Del total de los 40 tumores malignos de ovario, 14 (35.90%) de los tumores fueron tipo I y 25 (64.10%) fueron tipo II. El tumor germinal no es un tumor epitelial de ovario, para el cual el HE4 se ha establecido como marcador. Se incluyó dentro del total de los tumores malignos de ovario pero no en esta clasificación al ser de tumores epiteliales.

Tabla 15 Tumores de ovario tipo I y tipo II

	Número de casos	Porcentaje
Tumores tipo I	14	35.90%
Tumores tipo II	25	64.10%
Total	39	100%

Las pacientes de la muestra fueron divididas en 4 grupos:

1. Patología benigna.
2. Tumores malignos de ovario.
3. Tumores borderline de ovario.
4. Tumores metastásicos.

En cada uno de ellos se determinó la media y mediana de los marcadores CA125, HE4, Índice ROMA y RMI.

Tabla 16 Medidas descriptivas de los marcadores CA125 y HE4

		Media	DS	P25	Mediana	P75
CA125	P. Benigna	168.38	373.46	16.70	27.60	103.40
	T. Maligno	870.56	1499.36	98.89	260.40	1007.00
	T. Borderline	8238.61	18081.36	21.35	24.32	545.50
	T. Metastásicos	287.47	310.10	40.22	195.35	488.00
HE4	P. Benigna	60	25	43	53	68
	T. Maligno	915	1077	147	527	1085
	T. Borderline	107	129	47	51	56
	T. Metastásicos	229	373	56	84	176

En cuanto al marcador CA125, la media en la patología benigna fue 168.38 U/ml (M=168.38), en los tumores malignos 870.56 U/ml (M= 870.56), en los tumores borderline 8238.61 U/ml (M=8238.61) y en los tumores metastásicos 287.47 U/ml (M=287.47), siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa (F= 6.432; $p < 0.001$). Los valores de la mediana fueron 27.60 U/ml en la patología benigna, en los tumores malignos 260.40 U/ml, en los tumores borderline 24.32 U/ml y en los tumores metastásicos 195.35 U/ml.

Con respecto al marcador HE4, la media en la patología benigna fue 60 pmol/l (M= 60), en los tumores malignos 915 pmol/l (M=915), en los tumores borderline 107 pmol/l (M=107) y en los tumores metastásicos 229 pmol/l (M=229), siendo la diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Los valores de la mediana fueron 53

pmol/l en los tumores benignos, 527 pmol/l en los tumores malignos, 51 pmol/l en los tumores borderline y 84 pmol/l en los tumores metastásicos.

Tabla 17 Medidas descriptivas de Índice ROMA y RMI

		Media	DS	P25	Mediana	P75
I.R. pre	P. Benigna	12.53	10.48	6.07	9.90	13.94
	T. Maligno	78.11	28.39	56.24	95.54	99.29
	T. Borderline	25.02	37.81	6.60	7.93	11.57
	T. Metastásicos	39.13	34.93	11.40	26.67	66.80
I.R. post	P. Benigna	28.09	21.89	12.14	19.56	40.36
	T. Maligno	83.77	29.20	64.84	91.20	98.69
	T. Borderline	41.88	39.56	13.65	15.87	66.94
	T. Metastásicos	59.09	30.52	41.43	63.00	86.80
RMI	P. Benigna	274.79	592.98	17.66	68.53	132.46
	T. Maligno	4568.63	8937.23	326.80	939.00	4929.00
	T. Borderline	16914.31	35942.74	42.70	72.96	3273.00
	T. Metastásicos	1422.42	1880.19	120.66	971.70	1464.00

Nota: I.R. pre Índice ROMA en pacientes premenopáusicas; I.R. post Índice ROMA en pacientes posmenopáusicas; RMI Risk of Malignancy Index

La media del Índice ROMA en las pacientes premenopáusicas fue en la patología benigna de 12.53 (M=12.53), en los tumores malignos 78.11 (M=78.11), en tumores borderline 25.02 (M=25.02) y en tumores metastásicos 39.13 (M=39.13), siendo estadísticamente significativas la diferencia entre grupos ($p < 0.0001$).

En el caso de las pacientes posmenopáusicas, la media fue 28.09 (M=28.09) en la patología benigna, 83.77 (M=83.77) en los tumores malignos, 41.88 (M=41.88) en los tumores borderline y 59.09 (M=59.09) en los tumores metastásicos siendo la diferencia entre grupos estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

La media del Risk of Malignancy Index (RMI) para la patología benigna fue 274.79 (M=274.79), 4568.63 (M=4568.63) para los tumores malignos, 16914.31 (M=16914.31) para tumores borderline y 1422.42 (M=1422.42) para tumores metastásicos, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre ellas ($p < 0.003$).

Tabla 18 Prueba Post Hoc. Comparación de medias para las variables CA125, HE4, I. ROMA y RMI

				Intervalo de confianza al 95%			
			Dif. medias	Error típico	Sig.	Límite sup.	Límite inf.
CA125	P. Benigna	T. Borderline	-8070.23050	1853.00419	0.0001	-13066.8615	-3073.5995
	T. Malignos	T. Borderline	-7368.05176	1850.49164	0.001	-12357.9077	-2378.1958
	T.Borderline	P. Benigna	-8070.23050	1853.00419	0.0001	3073.5995	13066.8615
		T. Maligno	-7368.05176	1850.49164	0.001	-12357.9077	-2378.1958
		T. Metastásico	7951.14600	2139.66493	0.002	2181.5335	13720.7585
T. Metastásico	T.Borderline	7951.14600	2139.66493	0.002	2181.5335	13720.7585	
HE4	P. Benigna	T. Malignos	-855.623	160.155	0.0001	-1287.48	-423.77
	T. Malignos	P. Benigna	855.623	160.155	0.0001	423.77	1287.48
		T. Metastásico	685.763	254.163	0.050	0.41	1371.11
	T. Metastásico	T. Maligno	-685.763	254.163	0.050	-1371.11	-0.41
IRpre	P. Benigna	T. Maligno	-65.58650	5.36683	0.0001	-80.0617	-51.1113
	T. Malignos	P. Benigna	65.58650	5.36683	0.0001	51.1113	80.0617
		T.Borderline	53.09775	11.38477	0.0001	22.3912	83.8043
	T.Borderline	T. Maligno	-53.09775	11.38477	0.0001	-83.8043	-22.3912
	T. Metastásico	P. Benigna	26.59975	8.48571	0.014	3.7125	49.4870
T. Malignos		-38.98675	8.48571	0.0001	-61.8740	-16.0995	
IRpos	P. Benigna	T. Maligno	-55.67969	6.01767	0.0001	-71.9063	-39.4530
		T. Metastásico	-30.99925	9.57332	0.010	-56.8137	-5.1848
	T. Malignos	P. Benigna	55.67969	6.01767	0.0001	39.4530	71.9063
		T.Borderline	41.88844	12.82654	0.009	7.3016	76.4752
	T.Borderline	T. Maligno	-41.88844	12.82654	0.009	76.4752	7.3016
T. Metastásico	P. Benigna	30.99925	9.57332	0.010	5.1848	56.8137	
RMI	P. Benigna	T.Borderline	-16639.5182	4534.65212	0.002	-28867.2205	-4411.8160
	T. Malignos	T.Borderline	-12345.6846	4528.50343	0.046	-24556.8069	-134.5624
	T.Borderline	P. Benigna	16639.5182	4534.65212	0.002	4411.8160	28867.2205
		T. Malignos	12345.6846	4528.50343	0.046	134.5624	24556.8069
	T. Metastásico	T. Metastásico	15491.88800	5236.16524	0.24	1372.5537	29611.2223
T.Borderline		-15491.8880	5236.16524	0.24	-29611.2223	-1372.5537	



La diferencia de medias en cuanto al marcador CA125 fue estadísticamente significativa a la hora de diferenciar entre patología benigna y tumores borderline ($p < 0.0001$), así como entre tumores malignos y borderline ($p < 0.001$), y entre estos y tumores metastásicos ($p < 0.002$). No hay diferencia de medias estadísticamente significativas entre tumores benignos y malignos.

En cuanto al marcador HE4, la diferencia entre las medias comparando entre patología benigna y tumores malignos fue estadísticamente significativa ($p < 0.0001$), con un valor de 855.623 pmol/l. De igual forma también fue estadísticamente significativa la diferencia de medias entre los tumores malignos y los tumores metastásicos (685.763 pmol/l).

Resultados generales relacionados con la primera hipótesis

1.Sensibilidad, Especificidad, y Valores Predictivos del marcador HE4 en la muestra estudiada.

La sensibilidad del marcador HE4 en la muestra estudiada fue del 90%, si se compara la patología benigna con los tumores malignos de ovario, excluyendo tanto a los tumores borderline como a los tumores metastásicos. Incluyendo estos dos grupos, la sensibilidad sería menor, del 75%. La especificidad obtenida fue del 87.5% en ambos casos.

El Valor Predictivo Positivo (VPP) fue 18.75% y el Valor Predictivo Negativo (VPN) 99.64%.

Tabla 19 Tabla de Contingencia del marcador HE4

	Enfermos	Sanos	Total
HE4 patológico	36	5	41
HE4 normal	4	35	39
Total	40	40	80

Tabla 20 Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del marcador HE4

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
HE4	90%	87.5%	18.72%	99.64%

Si nos centramos en las pacientes premenopáusicas, la sensibilidad del marcador HE4 fue del 100%, esto es, el marcador estaba elevado en los 9 pacientes con tumores malignos de ovario, (1 estadio I, 7 estadios III y 1 estadio IV). La especificidad en estas pacientes fue del 83.87%, esto es, hubo 5 Falsos Positivos entre las 31 pacientes con patología benigna.

Tabla 21 Tabla de contingencia del marcador HE4 en pacientes premenopáusicas

	Enfermos	Sanos	Total
HE4 patológico	9	5	14
HE4 normal	0	26	26
Total	9	31	40

En las pacientes posmenopáusicas, la sensibilidad del HE4 se redujo al 87.09%. De los 4 FN, uno de ellos también tuvo normal el marcador CA125 (Tumor de células claras, Estadio III), y 3 los tuvieron alterados.

La especificidad fue del 100%, esto es, el HE4 tuvo un valor normal en las 9 pacientes con patología benigna.

Tabla 22 Tabla de contingencia del marcador HE4 en pacientes posmenopáusicas

	Enfermos	Sanos	Total
HE4 patológico	27	0	27
HE4 normal	4	9	13
Total	31	9	40

Tabla 23 Sensibilidad y Especificidad del marcador HE4 en premenopáusicas y posmenopáusicas

	Sensibilidad	Especificidad
HE4 en P. Premenopáusicas	100%	83.87%
HE4 en P. Posmenopáusicas	87.09%	100%

2. Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos del marcador CA125 en la muestra estudiada.

La sensibilidad del marcador CA125 en la muestra estudiada fue del 97.5%, si se compara la patología benigna con los tumores malignos de ovario, excluyendo tanto a los tumores borderline como a los tumores metastásicos. Si se incluyeran estos dos grupos, la sensibilidad sería menor, del 85.71%. La especificidad obtenida fue del 62.5 % en ambos casos, mucho menor que la del HE4. El VPP fue de 7.6% y el VPN del 98.7%.

Tabla 24 Tabla de contingencia del marcador CA125

	Enfermos	Sanos	Total
CA125 patológico	39	15	54
CA125 normal	1	25	26
Total	40	40	80

Tabla 25 Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del marcador CA125

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
CA125	97.5%	62.5%	7.6%	98.7%

En las pacientes premenopáusicas, la sensibilidad del CA125 también fue del 100% (como la del marcador HE4). Importante recalcar que una de ellas el valor del CA125 fue de 67.42 U/ml, con un límite de corte establecido de 65 en las pacientes premenopáusicas. La especificidad fue claramente inferior, de un 58.06%.

Tabla 26 Tabla de contingencia del marcador CA125 en pacientes premenopáusicas

	Enfermos	Sanos	Total
CA125 patológico	9	13	22
CA125 normal	0	18	18
Total	9	31	40

En las pacientes posmenopáusicas, la sensibilidad fue del 96.77% y la especificidad del 77.7%. No se elevó en un tumor de células claras Estadio III donde tampoco se elevó el marcador HE4.

Tabla 27 Tabla de contingencia del marcador en pacientes posmenopáusicas

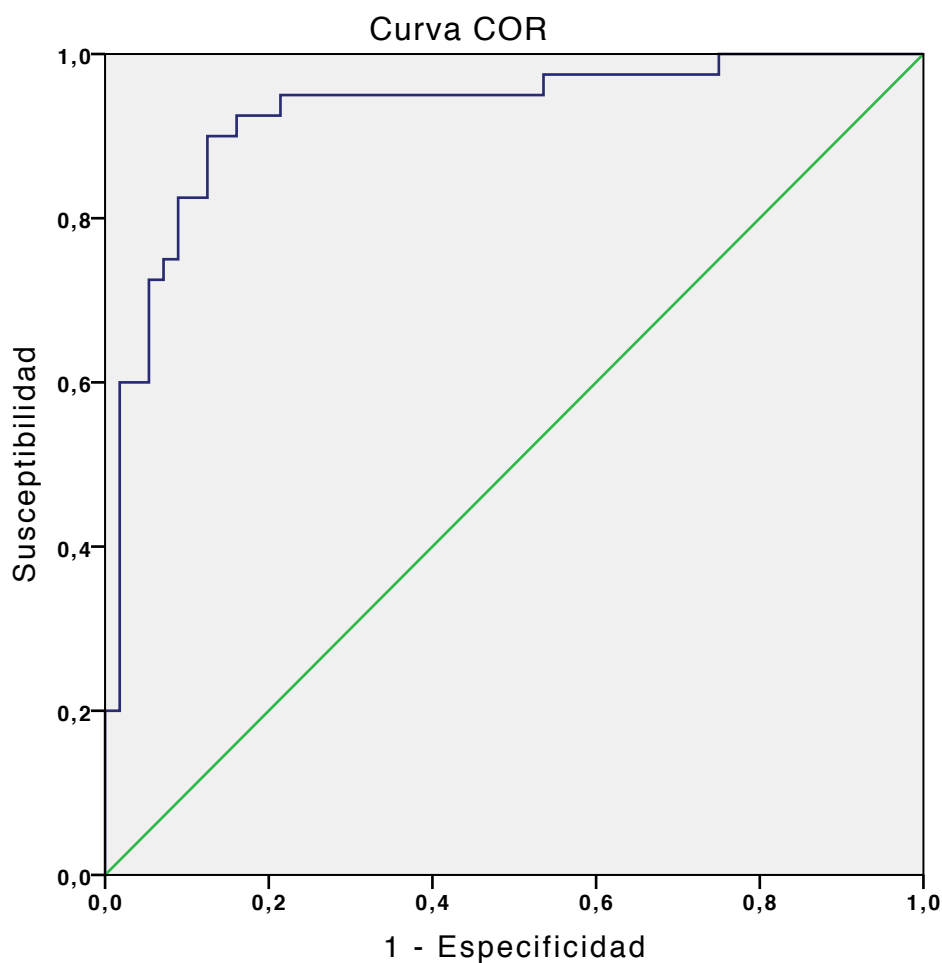
	Enfermos	Sanos	Total
CA125 patológico	30	2	32
CA125 normal	1	7	8
Total	31	9	40

Tabla 28 Sensibilidad y Especificidad del marcador CA125 en premenopáusicas y posmenopáusicas

	Sensibilidad	Especificidad
CA125 en Premenopáusicas	100%	58.06%
CA125 en Posmenopáusicas	96.77%	77.7%

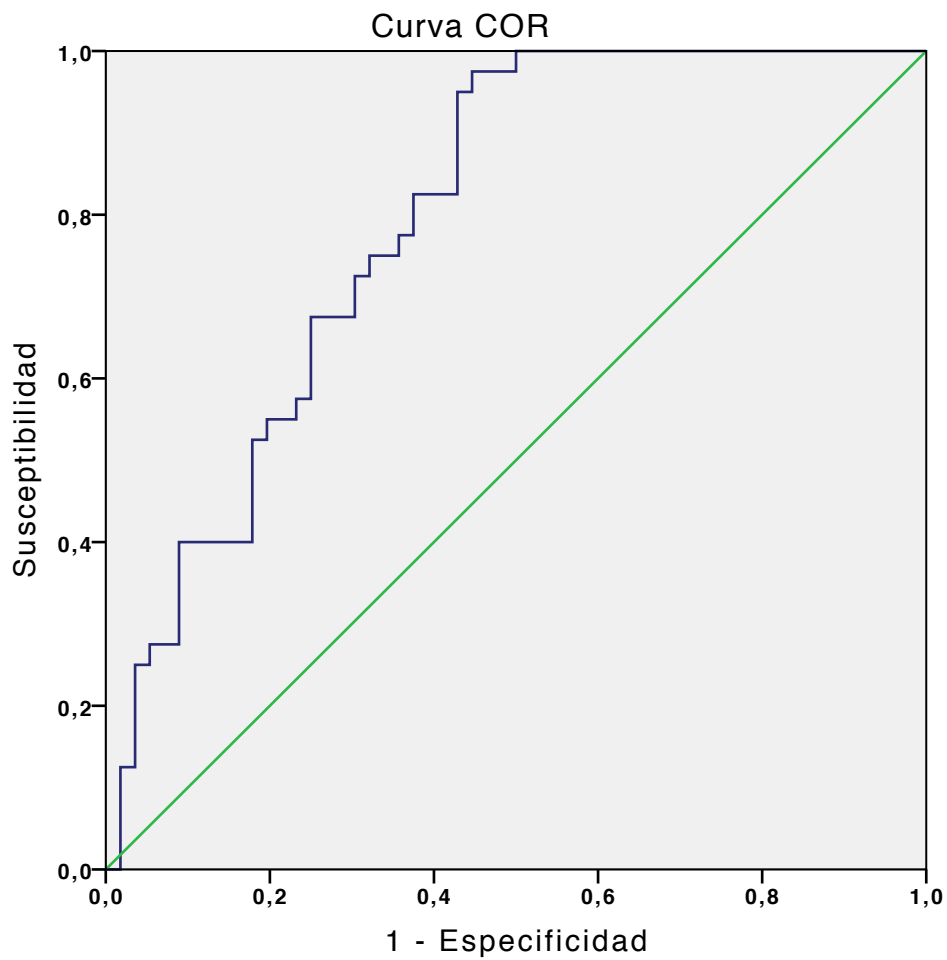
3. Comparar la capacidad diagnóstica de ambas pruebas para el diagnóstico de las masas anexiales en la muestra estudiada.

En la muestra estudiada, el AUC del marcador HE4 fue superior al AUC del marcador CA125, ($AUC_{HE4} = 0.927$ [IC 0.871-0.983] vs ($AUC_{125} = 0.795$ [IC 0.707-0.882]), lo que nos indica que el marcador HE4 fue mejor a la hora de discriminar entre patología benigna y maligna.



Gráfica 15 Curva ROC del marcador HE4

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.927	0.029	0.0001	0.871	0.983



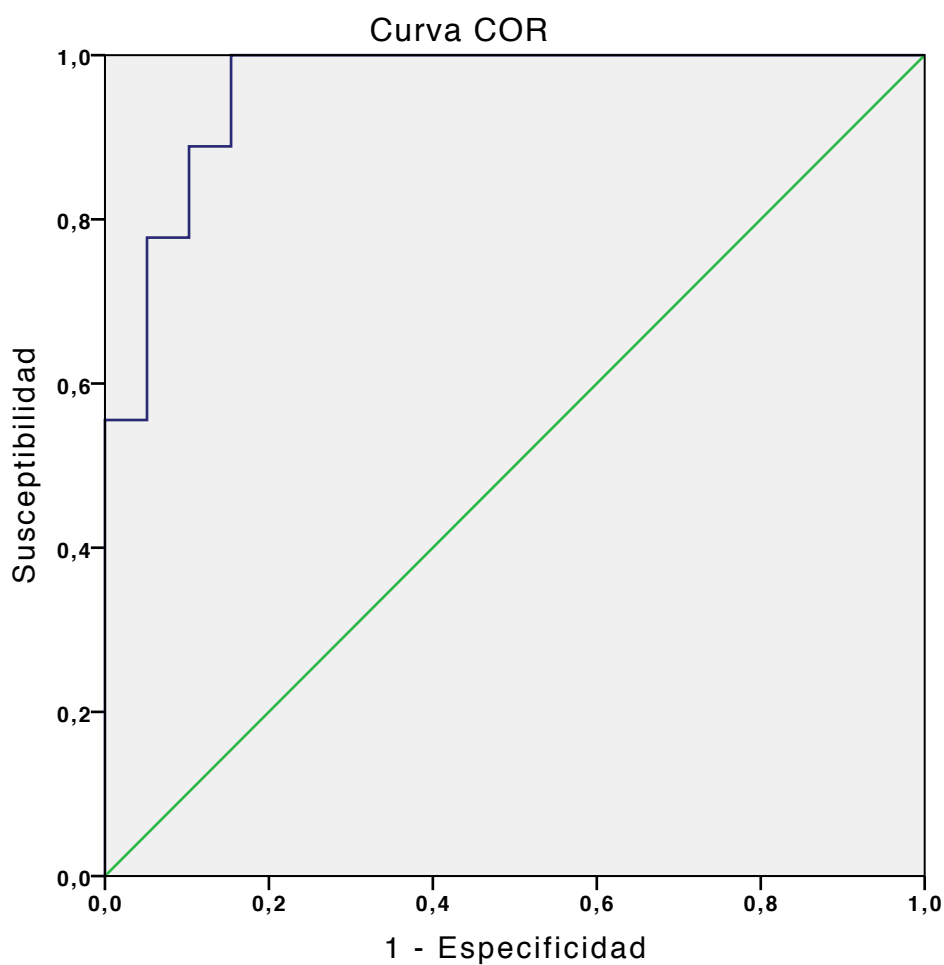
Gráfica 16 Curva ROC del marcador CA125

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.795	0.055	0.0001	0.707	0.882

Resultados específicos relacionados con la primera hipótesis

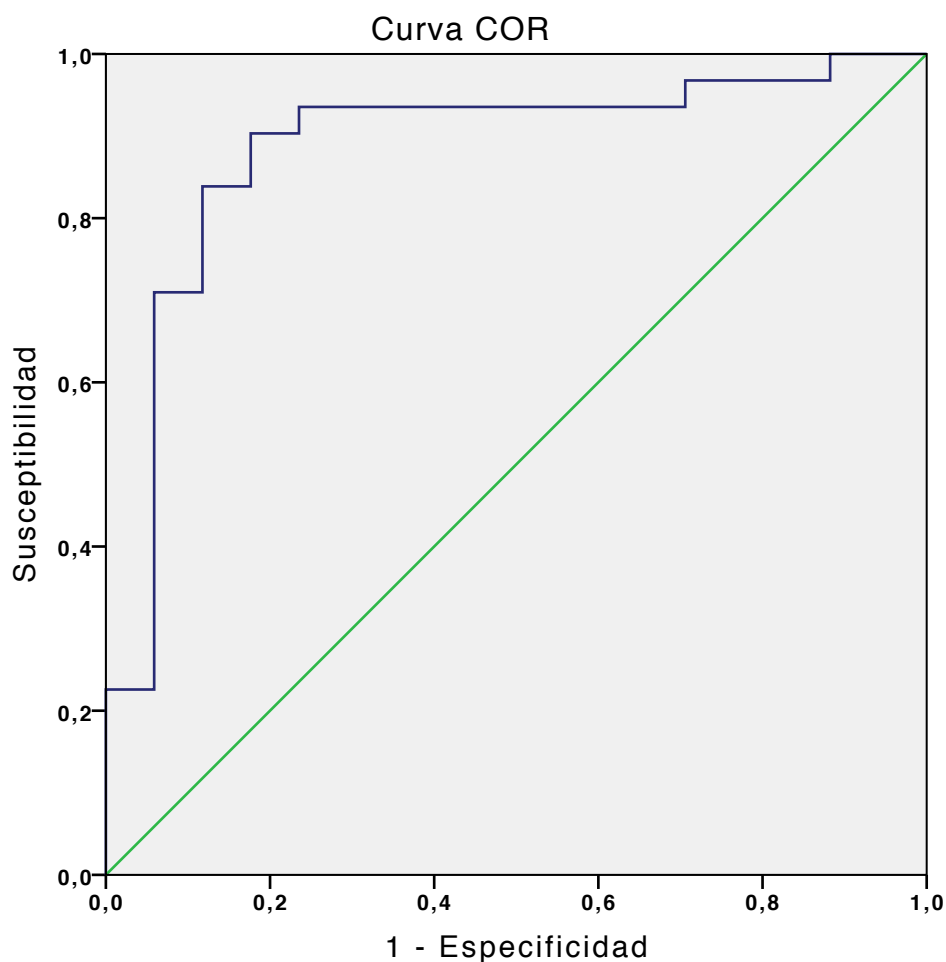
1.a Calcular la capacidad diagnóstica del test HE4 en subgrupos de pacientes pre y posmenopáusicas.

El AUC del marcador HE4 en pacientes premenopáusicas fue de 0.960, siendo de 0.886 en pacientes posmenopáusicas ($AUC_{HE4\text{ PRE}} = 0.960$ [IC 0.909-1.000] vs ($AUC_{HE4\text{ POS}} = 0.886$ [IC 0.778-0.995]).



Gráfica 17 Curva ROC del marcador HE4 en las pacientes premenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.960	0.026	0.0001	0.909	1.000



Gráfica 18 Curva ROC del marcador HE4 en pacientes posmenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.886	0.055	0.0001	0.778	0.995

1.b Calcular la capacidad diagnóstica del test HE4 en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cáncer de ovario.

En la cirugía del cáncer de ovario la cirugía juega un papel muy importante en la estadificación de la enfermedad, pues la diferencia en la supervivencia entre los estadios iniciales y avanzados es muy llamativa. Con la estadificación quirúrgica completa se

reclasifican hasta un 20% de los tumores en estadios más avanzados, y para ello es necesario excluir metástasis intraabdominales y/o retroperitoneales.

Todos los estadios I de la muestra (4 casos) fueron catalogados como tales tras una estadificación quirúrgica completa (abordaje quirúrgico mediante laparotomía, y tras una cuidadosa inspección de la cavidad abdominal y palpación de las superficies peritoneales y mesentéricas, realización de lavado peritoneal para evaluación citológica, liberación y biopsias de adherencias adyacentes al tumor primario y de cualquier zona sospechosa, histerectomía total, anexectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía y linfadenectomía pélvica y paraaórtica).

Los estadios II (3 casos), sin embargo, fueron catalogados como tales pero con una cirugía de estadiaje incompleta, por lo que en puridad de criterios no pueden ser clasificados como estadios iniciales.

Así, se establecen 2 grupos, tumores malignos de ovarios estadio I y tumores malignos estadios II, III y IV.

Una vez tenido en cuenta estas consideraciones, de los 40 pacientes con tumores malignos de ovario, 37 de ellas fueron diagnosticadas de tumores epiteliales de ovario, 2 fueron tumores mixtos epiteliales y mesenquimales y uno un tumor germinal, existiendo (si exceptuamos el tumor germinal) 4 estadios I y 35 estadios II, III y IV.

De las 4 pacientes en estadio inicial, sólo una paciente tuvo un HE4 Falso Negativo, que correspondió a una paciente posmenopáusica, con un tumor epitelial mucinoso de ovario, y por lo tanto tipo I, donde característicamente tanto el CA125 (163.4 U/ml) como el Índice ROMA estaban elevados (28.9%) y el CA19.9 no (10.8 U/ml).

De las 35 pacientes en estadio avanzado, 2 pacientes fueron diagnosticadas de tumor de células claras (tipo I), ambas posmenopáusicas, en una de ellas el CA125 también fue negativo (30.8 U/ml), y en las dos el Índice ROMA también fue de bajo riesgo

(19.47% y 21.1%). Una paciente posmenopáusica, diagnosticada de Tumor epitelial seroso de alto grado (tipo II), fue el último caso de Falso Negativo del marcador HE4 (112.2 pmol/L), con un CA125 elevado (98.89 U/ml) y un Índice ROMA también de alto riesgo (54.5%).

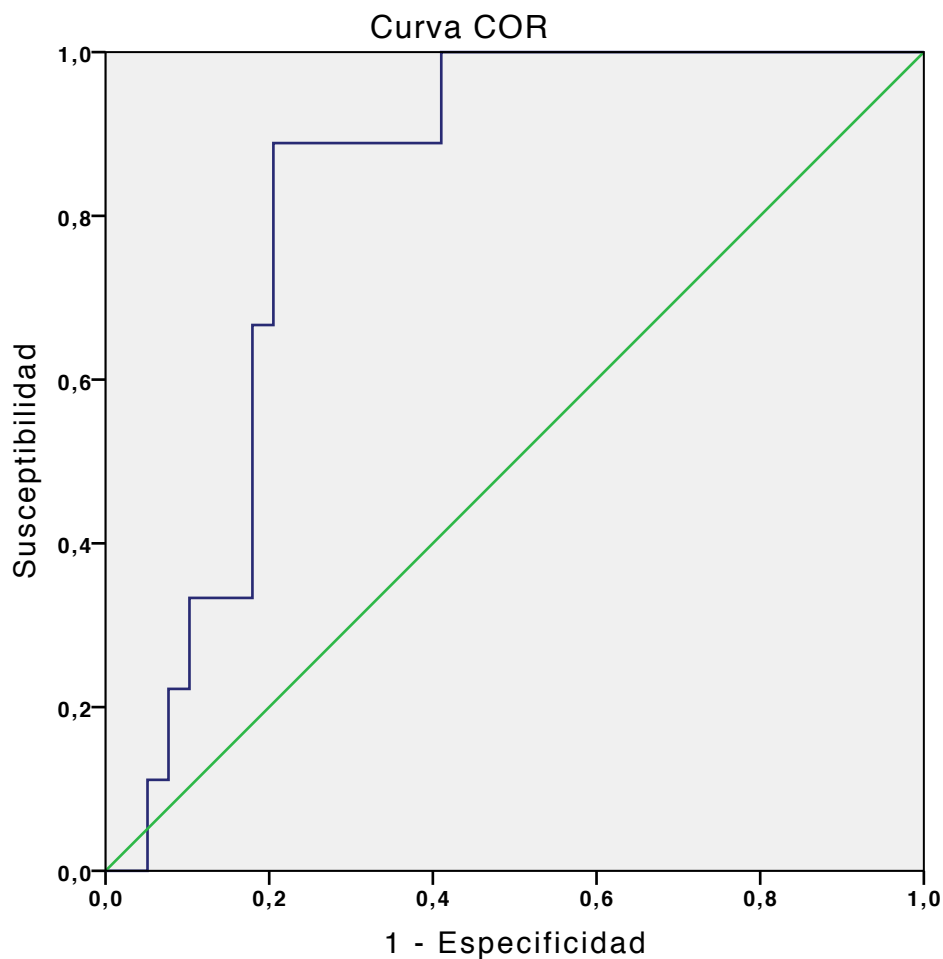
Dado el tamaño de la muestra (n=4) de tumores epiteliales de ovario diagnosticados en Estadio I por la particularidad de la cirugía descrita, mostrar la capacidad diagnóstica del marcador no es viable. Se relaciona en su lugar los tumores epiteliales por estadios no diagnosticados por el marcador.

Tabla 29 Relación de Tumores epiteliales por estadios no diagnosticados por HE4 (falso negativo)

Estadio	Histología de tumor
Estadio I (4 casos)	Tumor epitelial mucinoso
Estadio II/III/IV (35 casos)	Tumor epitelial de células claras
	Tumor epitelial de células claras
	Tumor seroso de alto grado

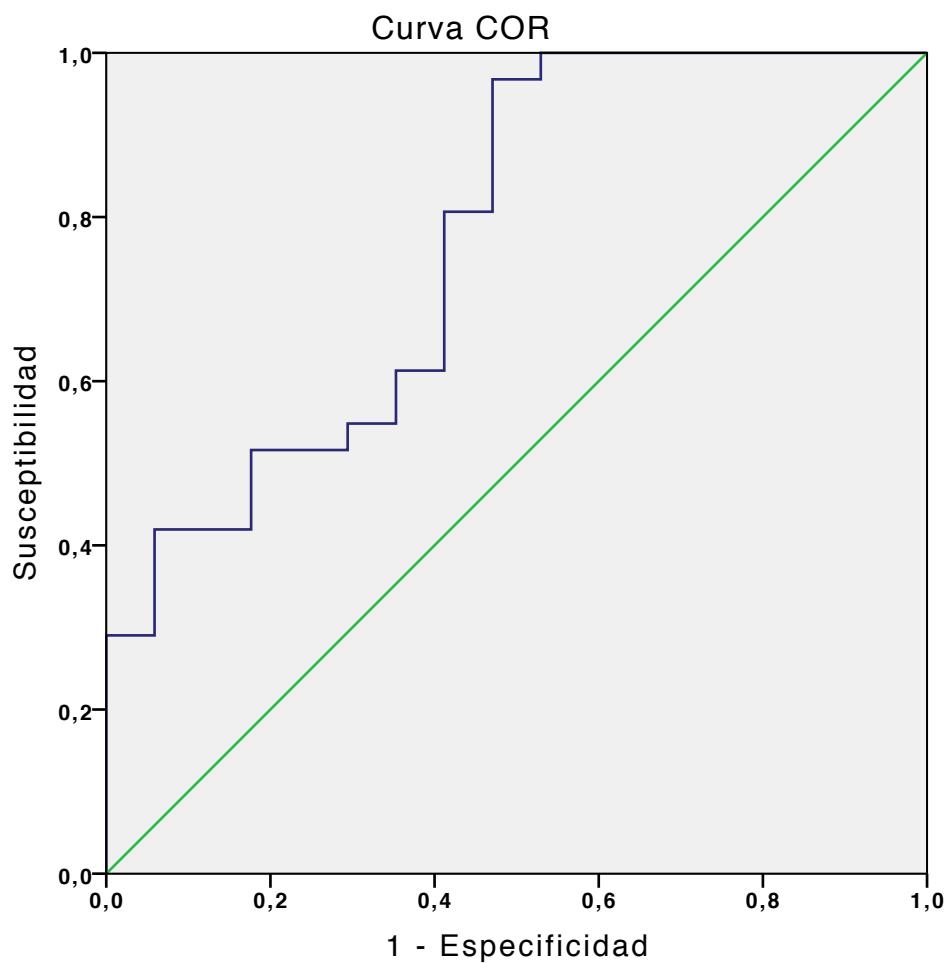
2.a Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes pre y posmenopáusicas.

El AUC del marcador CA125 en pacientes premenopáusicas fue de 0.823, siendo de 0.770 en las pacientes posmenopáusicas ($AUC_{CA125\text{ PRE}} = 0.823$ [IC 0.705-0.942] vs ($AUC_{CA125\text{ POS}} = 0.770$ [IC 0.627-0.914]).



Gráfica 19 Curva ROC del marcador CA125 en las pacientes premenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.823	0.060	0.003	0.705	0.942



Gráfica 20 Curva ROC del marcador CA125 en pacientes posmenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.770	0.073	0.002	0.627	0.914

2.b Calcular la capacidad diagnóstica del marcador CA125 en subgrupos de pacientes en estadios iniciales y avanzados de cáncer de ovario.

La peculiaridad del tamaño muestral pequeño en el estadio I, y la división entre estadio I y II, III y IV también es necesario tenerlo en consideración en este apartado.

De los 4 estadios iniciales, el marcador CA125 característicamente no falló en ninguno.

El marcador CA125 tuvo un Falso Negativo en estadios avanzados, una paciente con un tumor de células claras (tipo I), el cual tampoco elevó en HE4 ni tuvo un Índice ROMA de alto riesgo.

3.a. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas.

En el caso de las pacientes premenopáusicas, el AUC del marcador HE4 fue claramente superior al del CA125 ($AUC_{HE4\ PRE} = 0.960$ [IC 0.909-1.000] vs $AUC_{CA125\ PRE} = 0.823$ [IC 0.705-0.942]). En las pacientes posmenopáusicas también mostró superioridad ($AUC_{HE4\ POS} = 0.886$ [IC 0.778-0.995]) vs $AUC_{CA125\ POS} = 0.770$ [IC 0.627-0.914]).

Tabla 30 Comparación de las AUC de los marcadores HE4 y CA125 en pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas

	AUC HE4	AUC CA125
Pacientes premenopáusicas	0.960	0.823
Pacientes posmenopáusicas	0.886	0.770

3.b. Comparar la capacidad diagnóstica de los marcadores en subgrupos de pacientes con estadios iniciales y avanzados de cánceres de ovario.

El subgrupo de pacientes diagnosticadas en estadio inicial de cáncer epitelial de ovario fue pequeño, 4 pacientes. El marcador HE4 falló en el diagnóstico de un Tumor epitelial mucinoso (tipo I), el cual característicamente tampoco elevó el CA19.9.

En el subgrupo de los Estadios avanzados, hubo 3 Falsos Negativos por parte del marcador HE4, 2 Tumores de células claras (tipo I), y un Tumor seroso de alto grado (tipo II). En este subgrupo sólo hubo un Falso Negativo del CA 125, un Tumor de células claras que tampoco elevó el HE4 ni el Índice ROMA.

Resultados generales relacionados con la segunda hipótesis

1. Calcular Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos del Índice ROMA en la muestra estudiada.

La sensibilidad del Índice ROMA a nivel global fue del 95%, y la especificidad del 77.5%.

En cuanto a los valores predictivos el VPP fue del 12.17% y el VPN del 99.7%.

Tabla 31 Tabla de contingencia de I. ROMA

	Enfermos	Sanos	Total
I. ROMA patológico	38	9	47
I. ROMA normal	2	31	33
Total	40	40	80

Tabla 32 Sensibilidad, Especificidad, VPP y VPN del I. ROMA

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Índice ROMA	95%	77.5%	12.17%	99.7%

Si se desglosa entre pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas, en las primeras, la sensibilidad fue del 100%, y la especificidad similar, del 77.41%. En las pacientes posmenopáusicas, la sensibilidad fue del 93.54% y la especificidad del 77.77%.

Tabla 33 Tabla de contingencia de I. Roma en pacientes premenopáusicas

	Enfermos	Sanos	Total
I. ROMA pre patológico	9	7	16
I. ROMA pre normal	0	24	24
Total	9	31	40

Tabla 34 Tabla de contingencia de I. ROMA en pacientes posmenopáusicas

	Enfermos	Sanos	Total
I. ROMA pos patológico	29	2	31
I. ROMA pos normal	2	7	9
Total	31	9	40

Tabla 35 Comparativa Sensibilidad y Especificidad del I. ROMA en pacientes pre y posmenopáusicas

	Sensibilidad	Especificidad
I. ROMA pre	100%	77.41%
I. ROMA pos	93.54%	77.77%

2. Comparar Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de HE4, CA125 e Índice ROMA en la muestra estudiada.

La sensibilidad del marcador CA125 fue mayor (97.5%), que la sensibilidad del marcador HE4 y que la del Índice ROMA (90% y 95%, respectivamente).

Sin embargo, el marcador HE4 demostró la mayor especificidad, con un 87.5%, frente al 62.5 % y 77.5% del CA125 e Índice ROMA.

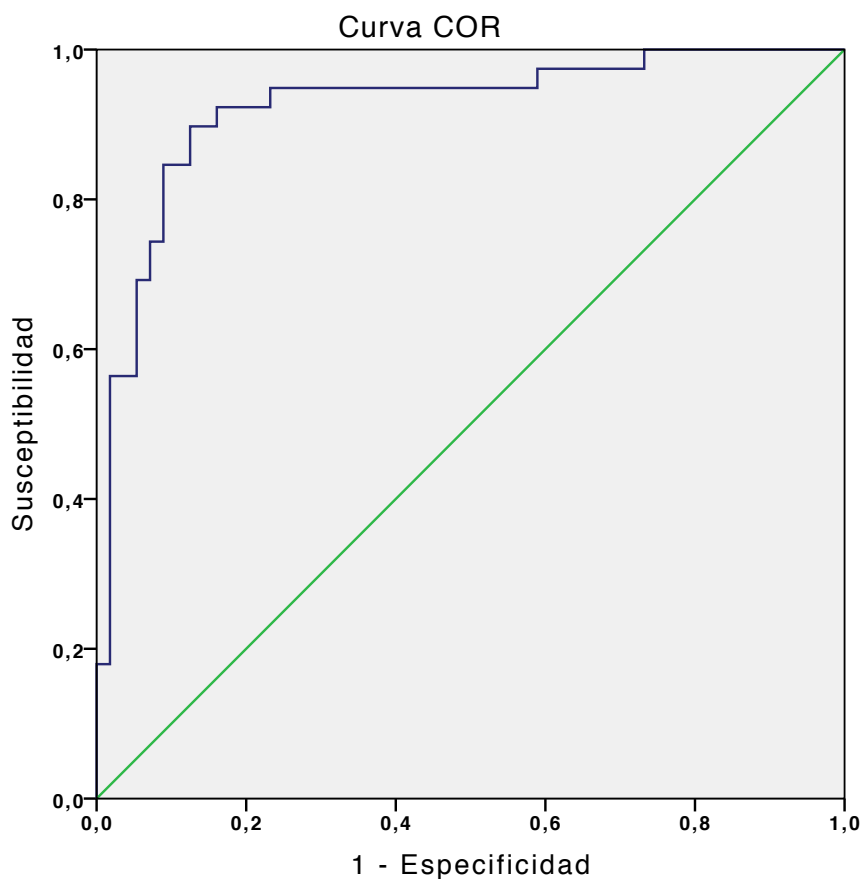
Tabla 36 Comparativa S, E y Valores predictivos de C125, HE4 e Í. ROMA

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
CA125	97.5%	62.5%	7.6%	98.7%
HE4	90%	87.5%	18.72%	99.64%
I. ROMA	95%	77.5%	12.17%	99.7%

Resultados específicos relacionados con la segunda hipótesis

1.a. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.

El AUC del Índice ROMA en las pacientes premenopáusicas fue de 0.923 ($AUC_{I.R} = 0.923$ [IC 0.865-0.981]).

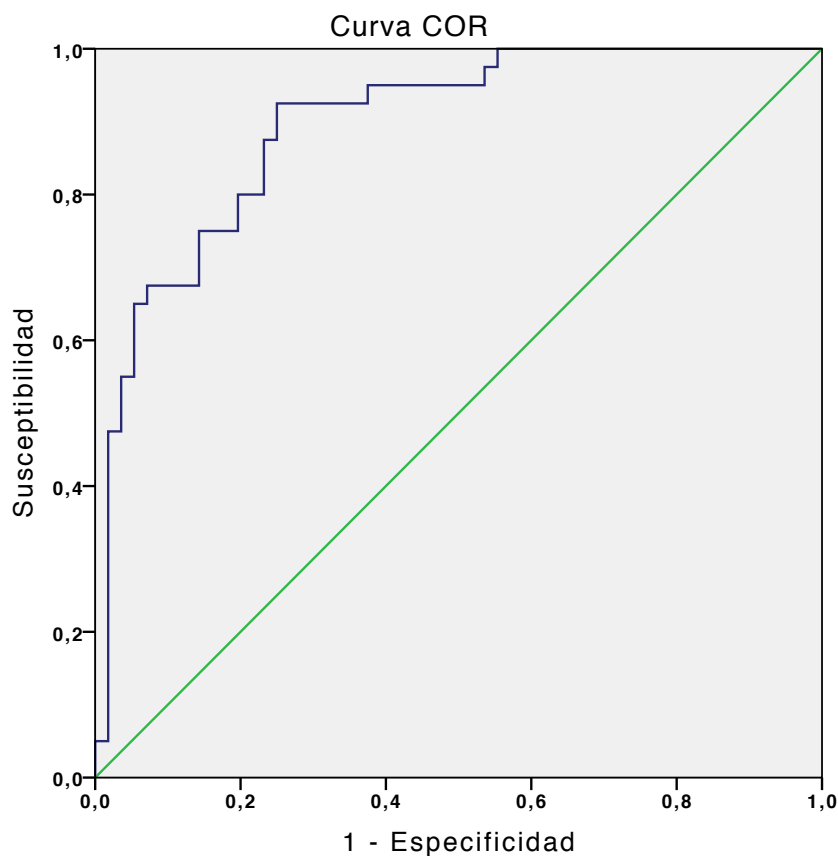


Gráfica 21 Curva ROC del I. ROMA en pacientes premenopáusicas

	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.923	0.030	0.001	0.865	0.981

1.b. Calcular la capacidad diagnóstica del Índice ROMA para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.

El AUC del Índice ROMA en las pacientes posmenopáusicas fue de 0.896 ($AUC_{I.R. POS} = 0.896$ [IC 0.833-0.958]).



Gráfica 22 Curva ROC del I. ROMA en las pacientes posmenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.896	0.032	0.001	0.833	0.958

2.a. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4 y CA125 en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.

La mayor capacidad diagnóstica, en las pacientes premenopáusicas, correspondió al HE4, con un área bajo de curva de 0.960 ($AUC_{HE4\ PRE} = 0.960$ [IC 0.909-1.000]). Le siguió el I. ROMA ($AUC_{I.R\ PRE} = 0.923$ [IC 0.865-0.981]), y por último el CA125 ($AUC_{CA125\ PRE} = 0.823$ [IC 0.705-0.942]).

Tabla 37 Comparativa de las AUC de HE4, CA125 e Í. ROMA en pacientes premenopáusicas

	AUC HE4	AUC CA125	AUC I. ROMA pre
P. premenopáusicas	0.960	0.833	0.923

2.b. Comparar la capacidad diagnóstica del Índice ROMA con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4 y CA125 en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.

En las pacientes posmenopáusicas, sin embargo, el AUC mayor fue el del Índice ROMA ($AUC_{I.R\ POS} = 0.896$ [IC 0.833-0.958]), seguido del AUC del marcador HE4 ($AUC_{HE4\ POS} = 0.886$ [IC 0.778-0.995]) seguido del AUC del marcador CA125 ($AUC_{CA125\ POS} = 0.770$ [IC 0.627-0.914]).

Tabla 38 Comparativa de las AUC de HE4, CA125 e Í. ROMA en pacientes posmenopáusicas

	AUC HE4	AUC CA125	AUC I. ROMA post
P. posmenopáusicas	0.886	0.770	0.896

Resultados generales relacionados con la tercera hipótesis

1. Calcular Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de RMI en la muestra estudiada.

La sensibilidad de RMI para el diagnóstico de cáncer de ovario fue del 85%, con una especificidad del 82.5%. En cuanto a los valores predictivos, el VPP fue del 13.4% y el VPN del 99.4%.

Tabla 39 Tabla de contingencia de RMI

	Enfermos	Sanos	Total
RMI riesgo elevado	34	7	41
RMI riesgo bajo	6	33	39
Total	40	40	80

Tabla 40 Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de RMI

RMI	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
	85%	82.5%	13.4%	99.4%

2. Comparar Sensibilidad, Especificidad y Valores Predictivos de HE4, CA125, ROMA y RMI en la muestra estudiada.

La Sensibilidad más alta fue para el marcador CA125, con un valor de 97.5%, posteriormente el Índice ROMA y a continuación en HE4. Claramente el RMI tuvo el valor más bajo en cuanto a sensibilidad (85%). Sin embargo, en cuanto a especificidad, HE4 mostró la especificidad más alta, con un 87.5%, seguido de RMI, con un 82.5%. A nivel global, sin diferenciar entre pre y posmenopáusicas, le siguió el Índice ROMA y en último lugar se situó el CA125.

Aunque bajos, el VPP mejor correspondió al marcador HE4, y prácticamente todos tuvieron un VPN igual, superior al 99%, salvo el CA125, con un 98.7%. Las

características de la muestra limitan los resultados.

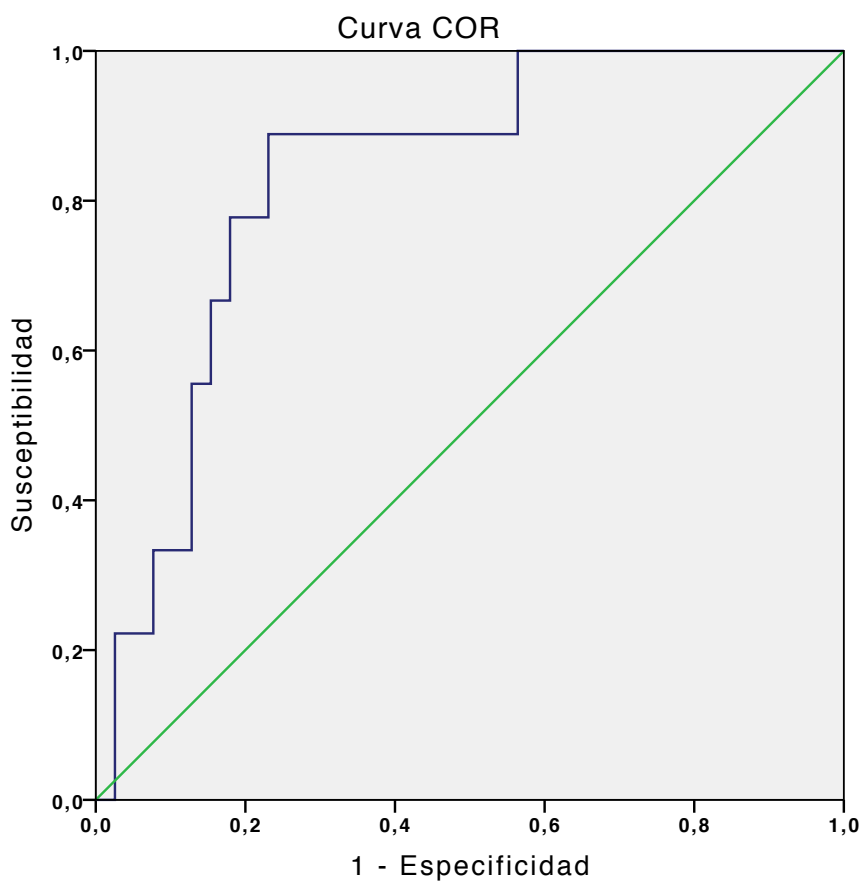
Tabla 41 Comparativa S, E y Valores Predictivos de CA125, HE4, Í. ROMA y RMI

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
CA125	97.5%	62.5%	7.6%	98.7%
HE4	90%	87.5%	18.72%	99.64%
I. ROMA	95%	77.5%	11.9%	99.79%
RMI	85%	82.5%	13.4%	99.4%

Resultados específicos relacionados con la tercera hipótesis

1.a. Calcular la capacidad diagnóstica de RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes premenopáusicas.

El AUC de RMI en las pacientes premenopáusicas obtuvo un valor de 0.832 (AUC RMI PRE = 0.832 [IC 0.701-0.963]).



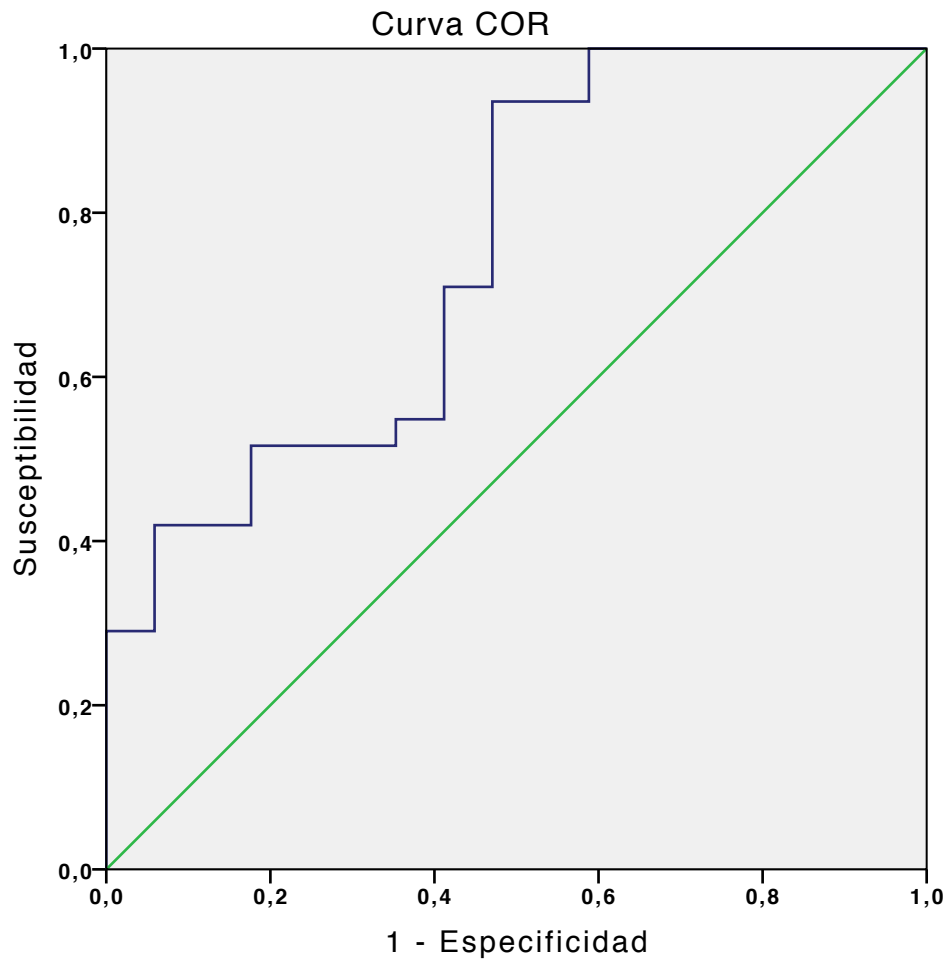
Gráfica 23 Curva ROC de RMI en pacientes premenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.832	0.067	0.002	0.701	0.963

1.b. Calcular la capacidad diagnóstica de RMI para el diagnóstico de cánceres de ovario en las pacientes posmenopáusicas.

El AUC de RMI en las pacientes posmenopáusicas obtuvo un valor de 0.753 (AUC

RMI POS = 0.753 [IC 0.607-0.900]).



Gráfica 24 Curva ROC de RMI en pacientes posmenopáusicas

Área	Error típico	Sig. Asintótica	Intervalo de confianza asintótico al 95%	
			Límite inferior	Límite superior
0.753	0.075	0.004	0.607	0.900

2.a. Comparar la capacidad diagnóstica de RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes premenopáusicas de la muestra estudiada.

El marcador HE4 muestra la mejor capacidad diagnóstica en las pacientes premenopáusicas, con el mayor AUC ($AUC_{HE4\ PRE} = 0.960$ [IC 0.909-1.000]), y por tanto apoya la primera de las hipótesis principales del estudio:

El marcador tumoral HE4, aplicado a las pacientes de nuestro medio, presenta una capacidad diagnóstica mayor al CA 125 en el diagnóstico diferencial de las masas ováricas, principalmente en pacientes premenopáusicas.

Tabla 42 Comparativa de las AUC de HE4, CA125, Í. ROMA y RMI en las pacientes premenopáusicas

	AUC HE4	AUC CA125	AUC I. ROMA PRE	RMI
P. premenopáusicas	0.960	0.823	0.923	0.832

2.b. Comparar la capacidad diagnóstica de RMI con respecto a la capacidad diagnóstica de HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes posmenopáusicas de la muestra estudiada.

En este subgrupo de pacientes, la mayor capacidad diagnóstica, aunque por una diferencia mínima, corresponde al Índice ROMA, cumpliendo así la segunda hipótesis principal:

El I. ROMA tiene una mejor capacidad diagnóstica que HE4 y que CA 125 considerados aisladamente para la valoración de las tumoraciones ováricas en pacientes posmenopáusicas.

Tabla 43 Comparativa de los valores de AUC de HE4, CA125, Í. ROMA y RMI en pacientes posmenopáusicas

	AUC HE4	AUC CA125	AUC I. ROMA POS	RMI
P. posmenopáusicas	0.886	0.770	0.896	0.753



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Discusión



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Discusión

El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad diagnóstica del marcador tumoral HE4, y del Índice ROMA, y compararlos con el marcador tumoral CA125, utilizado hasta ahora cuando nos encontramos ante una masa anexial que no cumple totalmente unos criterios de benignidad. Si bien el CA125 no es diagnóstico, es el marcador tumoral recomendado tanto en la Oncoguía SEGO del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (SEGO, 2014) como en las guías NCCN 2015 (National Comprehensive Cancer Network [NCCN], 2015) para establecer un diagnóstico frente a una masa anexial sospechosa. Así, es el marcador tumoral para cáncer de ovario recomendado por las Guías Clínicas de las Sociedades Científicas para la detección de recurrencias, monitorización de tratamientos quimioterápicos y determinación del pronóstico en mujeres con cáncer de ovario, pero no para su diagnóstico en estadios iniciales (European Group of Tumor Markers Guidelines for Use of Biomarkers in Gynecological Cancer, 2012; American College of Obstetricians and Gynecologists, 2014; National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology, 2015). Esto es debido a que la sensibilidad del CA125 es baja en estadios iniciales, y la especificidad es también baja puesto que los valores pueden verse incrementados tanto en patología tumoral no ovárica, endometrial, cervical y pulmonar, entre otras (Jacob & Bast, 1989; Molina et al., 1992; Molina et al., 2008; Molina et al., 2009), como en patología benigna como quistes de ovario, miomas y endometriosis (Marckman, 1997; Gupta et al., 2006), frecuente en pacientes premenopáusicas, sobre todo. También otras condiciones benignas no ginecológicas pueden elevar el marcador, como una insuficiencia renal o hepática o derrames. Por estas razones, el CA125 no se recomienda para el screening o el diagnóstico del cáncer de ovario.

A finales de los años 80 y en los 90, se iniciaron algunos estudios de screening con

CA125 y ecografía transvaginal. El UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS) ha utilizado una estrategia multimodal basada en la edad y el incremento de CA125 medidos anualmente, para seleccionar mujeres posmenopáusicas a las cuales realizar una ecografía transvaginal (Menon et al., 2009). Los estudios preliminares sugieren que la estrategia multimodal es efectiva para detectar el cáncer en estadios iniciales. Este ensayo podría impactar sobre la mortalidad del cáncer de ovario, estando pendiente de publicar a finales del 2015 los resultados definitivos. Sin embargo, el ensayo randomizado en mujeres posmenopáusicas de Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer en Estados Unidos encontró que el screening con CA125, con unos niveles de corte de 35 U/l y ecografías transvaginales conllevaba una cirugía innecesaria y no disminuía la mortalidad del cáncer de ovario, no aportando beneficios en cuanto a mortalidad para el screening del cáncer de ovario (Patridge et al., 2009).

Así, existen controversias a la hora de determinar si el marcador CA125 es útil para el screening del cáncer de ovario. Lo que si es cierto es que el CA125 está aumentado en el 50% de los cánceres de ovario en estadio I y en el 80-90% de los cánceres de ovario en estadio III-IV, y en más de un 20% de las pacientes con cáncer de ovario el CA125 no se incrementa (Bast et al., 2005; Rosen et al., 2005). En la muestra estudiada, el marcador estuvo elevado en el 100% de los estadios I, pero dado el número de pacientes diagnosticados en este estadio (4 pacientes), el dato no llega a alcanzar significación estadística. De los 36 casos restantes, solo en un cáncer epitelial seroso estadio III, los niveles de CA125 fueron normales (CA125= 30.8 U/ mL). Tampoco se elevó el marcador HE4 (54.7 pM/L), ni el Índice ROMA catalogó a la lesión de alto riesgo (I. ROMA= 19.47%).

Por otro lado, el marcador HE4 se ha identificado como un marcador sérico potencial para el diagnóstico de las masas pélvicas, y se ha comprobado que está

frecuentemente sobreexpresado en los cánceres de ovario, fundamentalmente serosos y endometrioides (Drapkin et al., 2005; Moore et al., 2008). Numerosos estudios también sugieren que el HE4 tiene una sensibilidad similar al CA125 pero que incrementa la especificidad en pacientes con patología maligna ginecológica si se compara con patología benigna (Nolen et al., 2010; Escudero et al., 2011). Esto es especialmente útil en pacientes con endometriosis, pues en numerosas ocasiones el CA125 se encuentra elevado en estas pacientes planteando dudas diagnósticas, por lo que la paciente es derivada a cirugía. Los tratamientos para la patología ovárica benigna han sido recientemente criticados por el riesgo de dañar tejido ovárico sano (Tsoumpou et al., 2009; Raffi et al., 2012). Tener un marcador que ayude a la mejor caracterización de estas lesiones evitaría cirugías innecesarias, y también permitiría detectar en estadios precoces cánceres de ovario, pues los datos indican que el 40% de los carcinomas endometrioides de ovario y el 50% de los carcinomas de células claras se asocian con endometriosis (Sato et al., 2000). Montagnana y colaboradores definen al HE4 como un marcador prometedor para la diferenciación precoz del cáncer de ovario frente a los quistes endometriósicos, demostrando el HE4 una capacidad diagnóstica mayor que el CA125 (Montagnana, Lippi, Danese, Franchi, & Guidi, 2009). Al igual que el CA125, el HE4 no es específico del cáncer de ovario, y también se encuentra elevado en otras patologías como el cáncer de pulmón y adenocarcinomas endometriales (Drapkin et al., 2005; Galgano et al., 2006). Se han publicado ya estudios que definen a HE4 como un marcador pronóstico independiente en el cáncer de endometrio (Mutz-Dehbalaie et al., 2012), y relacionan sus niveles con la invasión miometrial así como con el diámetro del tumor primario en los tipo I (Kalogera et al., 2012). Como ocurre con el CA125, los niveles de HE4 pueden elevarse en el caso de fallo renal, hepático, o derrames (Escudero et al., 2011; Hertlein et al., 2012).

Nuestros resultados ponen de manifiesto que cuando se comparan la media de los

valores de los marcadores tumorales entre los 4 subgrupos de pacientes en los cuales se ha dividido la muestra (patología benigna, tumores borderline, tumores primarios malignos de ovario y tumores metastásicos) se observa que dichos valores muestran una diferencia intergrupos estadísticamente significativa ($p < 0.001$ en el caso de CA125 y $p < 0.0001$ en el caso del HE4). A resaltar el hecho de que el HE4 mostró una diferencia entre medias estadísticamente significativa entre patología benigna y tumores malignos de 855.623 ($p < 0.001$), y entre tumores malignos y tumores metastásicos de 685.763 ($p = 0.05$) en las pruebas post-hoc. En nuestros resultados, de forma llamativa, el marcador CA125 muestra diferencia entre medias estadísticamente significativas entre tumores benignos y tumores borderline ($p < 0.0001$), tumores malignos y tumores borderline ($p < 0.001$) y tumores borderline y metastásicos ($p < 0.002$), pero no entre tumores benignos y malignos. Pensamos que la existencia de un valor extremadamente alto en un tumor borderline (CA125= 40581 U/ml), ha influido en los resultados, pudiendo ser este el motivo por el cual los tumores borderline se diferencien del resto de manera tan característica.

En el diseño inicial del estudio decidimos mantener los tumores borderline al margen por 2 motivos. El primero, porque al contrario que los tumores malignos de ovario, generalmente muestran un pronóstico favorable (Yokoyama et al., 2006; Coumbos et al., 2009), dado que se caracterizan por la presencia de proliferación celular y atipia nuclear sin invasión estromal (Denkert & Dietel, 2005). El segundo, porque la mayoría de los tumores borderline no son diagnosticados preoperatoriamente, ni mediante ecografía (no hay hasta la fecha imágenes ecográficas diagnósticas de tumores borderline (Fischerova, Zikan, Dundr, & Cibula, 2012), por lo que de un 29% a un 69% de los tumores borderline son diagnosticados tras la cirugía) ni por mostrar elevación de marcadores tumorales de una manera constante. La mayoría de los autores concluyen que las concentraciones de CA125 en este tipo de tumores no muestran elevaciones

significativas (Fischerova et al., 2010; Van Gorp et al., 2012). Tanto el marcador HE4 como el Índice ROMA tampoco han mostrado en la literatura consultada una buena capacidad discriminativa (Braicu et al., 2014). Ahora que se postula que los tumores borderline pudieran ser posibles lesiones precancerosas que evolucionaran a los cánceres serosos ováricos de bajo grado (Vang, Shih, & Kurman, 2009), encontrar un marcador sería una mejora en el diagnóstico de estos tumores.

Por razones obvias tampoco hemos incluido los tumores metastásicos, pero es necesario considerar que un aumento importante del marcador CA125 sin elevación del HE4 en pacientes diagnosticadas previamente de otro tumor (por ejemplo, cáncer de mama) puede dirigir el diagnóstico hacia una posible metástasis como diagnóstico diferencial con un cáncer de ovario primario. Igual ocurre con los tumores digestivos, aunque estos tienen el inconveniente que suelen ser adenocarcinomas mucinosos que elevan el CA19.9, y son precisamente los tumores mucinosos de ovario los que el HE4 no suele diagnosticar (Drapkin et al., 2005).

Por el contrario, si se descarta la existencia de un tumor ovárico primario en presencia de unos valores elevados de HE4, es necesario continuar con la búsqueda de otro posible tumor como causa de dicha elevación, entre ellos, el cáncer de endometrio o de pulmón (Molina et al., 2008; Li et al., 2009; Molina et al., 2009; Bie & Zhang, 2014). En efecto, el HE4 ha demostrado ser un marcador en el cáncer de endometrio, y de hecho se estudia la utilidad del mismo en la estadificación preoperatoria con objeto de identificar las pacientes de alto riesgo en los cánceres endometriales de bajo grado que se pudieran beneficiar de la linfadenectomía (Brennan et al., 2014).

La sensibilidad del marcador CA125 es baja en los estadios iniciales del cáncer de ovario, aumentando en los estadios avanzados (Simmons, Baggerly, & Bast, 2013; Cohen, White, Cruz, & Farias-Eisner, 2014), donde la supervivencia es claramente inferior.

Encontrar un marcador tumoral con una sensibilidad mayor que el CA125, sobre todo en estadios iniciales, permitiría también derivar a estas pacientes a centros de referencia donde una óptima cirugía citorrreductora mejoraría la supervivencia (Carney et al., 2002; Engelen et al., 2006).

La heterogeneidad de los estudios publicados hasta el momento hacen difícil establecer comparaciones entre nuestro estudio y la literatura existente: los puntos de corte establecidos para los diferentes marcadores y el índice ROMA varía de unos a otros, algunos no diferencian entre pacientes pre y posmenopáusicas, y los métodos de laboratorio para la determinación de los marcadores también varían (Enzyme-Linked immunosorbent assay (EIA), Chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA), Electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA)).

Comportamiento del marcador HE4 en la muestra

En la muestra de estudio incluimos 15 casos de endometriosis derivados a cirugía, en las cuales en 11 (73.33%) de las mismas se encontraba elevado el CA125, datos que concuerdan con los hallazgos de otros autores (Moore et al., 2012), pues más del 50% de las mujeres con endometriosis expresan niveles elevados de CA125, confirmando la baja especificidad de este marcador. Además, en 11 se había realizado otra prueba radiológica además de la ecografía ya fuera TAC, RMN abdominopélvica o ambas al existir una duda diagnóstica, lo cual denota la dificultad para diagnosticar esta patología, y además asegurar un resultado de benignidad.

Solo 2 pacientes (13.33%) tuvieron el marcador HE4 elevado. En mujeres con endometriosis Moore y colaboradores observaron también una marcada diferencia entre los niveles de HE4, elevado en sólo un 3% de los casos, comparado con el CA125, el cual se elevó en el 67% de los mismos (Moore et al., 2012). Mejores resultados han sido publicados por Holcomb y colaboradores, en cuyo estudio ninguna de las 45 pacientes

diagnosticadas de endometriomas tuvieron el HE4 ≥ 70 pmol/L, siendo el CA125 ≥ 35 en el 80% de las mismas (Holcomb et al., 2011). Tampoco Anastasi y colaboradores obtuvieron valores de HE4 patológicos en ninguna de las 57 pacientes diagnosticadas de endometriosis, mientras que el CA125 se elevó en el 56.1% de las pacientes (Anastasi et al., 2013). En la muestra estudiada 3 de las 15 pacientes tenían valores de CA125 por encima de 1000 U/mL. Ninguna de estas 3 pacientes tuvieron el marcador HE4 elevado.

Tampoco ninguno de los 2 teratomas elevaron el HE4, como en otros estudios (Holcomb, 2011), aunque dadas las limitaciones propias del tamaño muestral no se pueden extraer conclusiones.

En cuanto a las otras patologías benignas que elevaron el marcador HE4, una fue un cistoadenoma seroso en una paciente premenopáusica, con una Insuficiencia Renal Crónica, pero que fue incluida en el estudio porque los niveles de creatinina cumplían los criterios de inclusión (Creatinina = 1 mg/dl).

Otra paciente premenopáusica, diagnosticada de cistoadenofibroma, también elevó tanto el marcador HE4 como el CA125. La última paciente que con patología benigna elevó el marcador, fue una paciente ingresada con sospecha de cáncer de ovario vs absceso tubo-ovárico. Finalmente el diagnóstico fue de una perforación de delgado con peritonitis secundaria. Los datos obtenidos muestran que el HE4 mejora la especificidad del CA125 a la hora de diferenciar patología benigna y maligna, aunque también se encuentra elevado en patología benigna como quistes y miomas, entre otros (Holcomb et al., 2011; Molina et al., 2011b).

Nuestros resultados sitúan claramente al HE4 como valioso a la hora de discriminar tumores ováricos de quistes endometriósicos, en consonancia con otros autores (Huhtinen et al., 2009; Holcomb et al., 2011; Anastasi et al., 2013; Ortiz-Muñoz et al., 2014).

La sensibilidad del HE4 en la muestra de nuestro estudio ha sido alta (90%),

aunque menor que la del CA125 e Índice ROMA (97.5% y 95% respectivamente). Estos valores están en consonancia con lo publicado hasta ahora. Molina y colaboradores obtienen una sensibilidad del 79.3% para el HE4, del 82.9% para el CA125 y 90.1% para el Índice ROMA, en una muestra compuesta por 285 pacientes con patología benigna y 111 pacientes con cáncer de ovario (Molina et al., 2011b). Los puntos de corte utilizados por Molina y colaboradores son diferentes a los puntos de corte usados en nuestro estudio. Así, no diferencia entre valores de CA125 ni de HE4 en pacientes pre o posmenopáusicas, estableciendo un valor de corte de 35 U/mL para el CA125 y de 150 pmol/L para el HE4. Como se ha puntualizado previamente, es necesario tener en cuenta que si bien los puntos de corte que hemos utilizado son los recomendados por la mayoría de las sociedades científicas, y se ha tenido en cuenta el status menopáusico de las pacientes, no siempre los estudios consultados siguen estas premisas.

Tabla 44 Puntos de corte de nuestro estudio

Puntos de corte de nuestro estudio	CA125	HE4	I. ROMA
	35/65 U/mL	70/120 pmol/L	13.1%- 27.7%

Tabla 45 Comparativa entre puntos de corte de trabajos consultados

Autor/año	CA125	HE4	I. ROMA
Ortiz-Muñoz/ 2014	35 U/mL	77/140 pmol/L	11.4%- 29.9%
Anastasi/ 2013	35 U/mL	150 pmol/L	-
Sandri/ 2013	35 U/mL	70 pmol/L	7.4%- 25.3%
Bandiera/ 2011	35 U/mL	70/140 pmol/L	7.4%- 25.3%
Molina/ 2011	35 U/mL	150 pmol/L	13.1%- 27.7%
Van Gorp/ 2011	35 U/mL	70 pmol/L	12.5%- 14.4%
Holcomb/ 2010	35 U/mL	70/140 pmol/L	-

Efectivamente, esta variabilidad en los valores de corte es expuesta por Li y colaboradores en un meta-análisis donde se evaluaron 11 estudios que comparaban CA125, HE4 e Índice ROMA (Li et al., 2012), y en otro meta-análisis posterior (Wang et al., 2014) que analiza esas mismas variables pero en 28 estudios. Los valores de corte varían para HE4 (30.3-150 pmol) diferenciando o no en los estudios entre pacientes premenopáusicas y posmenopáusicas, y varían también para el Índice ROMA (en las pacientes premenopáusicas se establecen varios puntos de corte (7.4%; 12.5%; 13.1%), como también en las pacientes posmenopáusicas (10.9%; 14.4%; 24.3%; 27,7%). El CA125 tuvo un valor casi constante de 35 U/ml en todos los estudios, aunque no siempre se ha cumplido esa premisa. Se observa cómo en otro estudio más reciente (Ortiz-Muñoz et al., 2014), en una muestra de 119 pacientes con patología benigna, 29 pacientes con cáncer de ovario primario, 32 pacientes con cáncer de ovario en tratamiento quimioterápico (18 de ellas en progresión), 6 tratadas y 32 pacientes sanas, se obtuvo una sensibilidad del 79.3% para el HE4, 86.2% para el CA125 y de un 93.1% para el Índice ROMA (tomándose en consideración solo la patología benigna y las 29 pacientes con cáncer de ovario primario y con unos valores de corte de HE4 de 70 y 140). También aquí la sensibilidad del HE4 es menor, pero es necesario puntualizar que la mayoría de las pacientes con cánceres de ovario eran pacientes posmenopáusicas. En cuanto a la especificidad, fue del 96.6% para HE4, 78.9% para CA125, y 90.7% para el Índice ROMA. Tanto en el trabajo de Molina y colaboradores como en el de Ortiz-Muñoz y colaboradores, las poblaciones de estudio son muy similares a la nuestra, si bien la sensibilidad mayor del CA125 es un resultado que se repite en la literatura, independientemente de la población que se trate (Bandiera et al., 2011; Escudero et al., 2011; Anastasi et al., 2013; Chen et al., 2015).

Así pues, el marcador HE4 no alcanza en nuestro estudio una sensibilidad mayor

que el CA125, pero, está en consonancia con lo descrito hasta ahora, donde la sensibilidad del CA125 es mayor. Sin embargo, en nuestra muestra, la sensibilidad del HE4 en las pacientes premenopáusicas fue del 100%, esto es, estuvo elevado en todos los cánceres epiteliales de ovario en este grupo de pacientes. Es cierto que esta sensibilidad del 100% también la obtuvo el CA125 en las pacientes premenopáusicas, pero es necesario hacer puntualizaciones. La especificidad del HE4, tanto a nivel global (87.5% vs 62.5%) como por subgrupos (premenopáusicas: 83.87% vs 58.06%; posmenopáusicas 100% vs 77.77%) es claramente superior a la del CA125, lo que también se objetiva en la literatura existente (Holcomb et al., 2011; Molina et al., 2011; Li et al., 2012; Sandri et al., 2013). Esta especificidad en las pacientes premenopáusicas es muy importante como se ha comentado anteriormente a la hora de discriminar a pacientes con endometriosis, entre otras patologías benignas, y toda prueba diagnóstica necesita además de una buena sensibilidad, una buena especificidad para su validez como tal.

Sin embargo, no hemos encontrado un aumento de la sensibilidad del HE4 en estadios iniciales, una de las premisas que se le pedía al HE4, teniendo en cuenta que como ya se ha comentado el CA125 tiene una sensibilidad baja en estos estadios. El subgrupo de cánceres epiteliales de ovario diagnosticados en estadios iniciales lo conformaron 8 pacientes en los que si bien se consiguió una cirugía completa en 4 pacientes, las 4 pacientes clasificadas como estadio I, las 3 pacientes restantes (supuestos estadios II) no tuvieron una cirugía completa: una de ellas porque la biopsia intraoperatoria tuvo como resultado preliminar un cistoadenofibroma mucinoso, y dado que tras la realización de histerectomía total, doble anexectomía, omentectomía y apendicectomía solo estaba afectado un ovario y un fragmento miometrial, unido a la obesidad mórbida de la paciente se desistió de completar estadiaje; en el segundo caso se inició la linfadenectomía pélvica pero ante sangrado del peritoneo a nivel presacro debido a la adhesiolisis de la tumoración

que precisó de hemostasia intensiva se desestimó la realización de la misma. La cirugía de estadiaje fue incompleta, pero aunque no quedó enfermedad residual no es posible catalogarla como estadio II con total seguridad; la tercera paciente también tuvo una cirugía incompleta. Por ello las pacientes se dividieron en pacientes en estadio I, y estadios restantes, II, III y IV, siendo así los estadios iniciales un subgrupo muy bajo. Esta circunstancia no es ajena al resto de los estudios, como lo refleja los 17 estadios I de un total de 125 cánceres epiteliales de ovario (Moore et al., 2009), 19 (estadios I y II) de un total de 111 (Molina et al., 2011b) o 43 estadios I de un total de 131, que incluían también a tumores borderline (Van Gorp et al., 2011). En el meta-análisis de Wang y colaboradores solo se pudo contemplar 7 estudios que incluyeran los resultados de los marcadores CA125 y HE4 y el I. ROMA en estadios iniciales. En ellos, sorprendentemente, la sensibilidad del HE4 fue del 55% (IC 95%), solo muy ligeramente por encima de la del CA125, con un valor de 54.90% (IC 95%). En nuestro estudio, el marcador HE4 estuvo elevado en 3 de los 4 casos en estadios I (80%), porcentaje alentador si no fuera por el hecho de que el marcador CA125 tuvo una sensibilidad del 100%, muy por encima de la sensibilidad que suele tener en estadios iniciales, menor al 50 % (Bast et al., 1983; Paramasivam et al., 2005). Con relación al caso en el que no se observó elevación del HE4, cabe señalar que el diagnóstico anatomopatológico del tumor fue de tumor epitelial mucinoso, para el cual el HE4 no presenta la misma sensibilidad que para los serosos o endometrioides. Característicamente ni siquiera se elevó el CA19.9.

La sensibilidad menor del marcador HE4 es compensada con una mayor especificidad, lo cual se refleja en las curvas ROC y las AUC resultantes, tanto en pacientes premenopáusicas ($AUC_{HE4} = 0.960$ vs $AUC_{CA125} = 0.823$) como posmenopáusicas ($AUC_{HE4} = 0.886$ vs $AUC_{CA125} = 0.770$), lo que lleva a afirmar que el marcador HE4 tiene una mejor capacidad diagnóstica para discriminar entre patología

benigna y maligna que el marcador CA125, datos a su vez consonantes con el meta-análisis de Wang en cuanto a las pacientes posmenopáusicas ($AUC_{HE4} = 0.88 (0.82-0.88)$ vs $AUC_{CA125} = 0.92 (0.89-0.94)$) pero no en pacientes premenopáusicas ($AUC_{HE4} = 0.85 (0.82-0.88)$ vs $AUC_{CA125} = 0.85 (0.82-0.88)$), donde el AUC es igual para ambos marcadores (Wang et al., 2014). Al no describirse las características muestrales de los 9 estudios comparados, no se sabe el porcentaje de pacientes premenopáusicas de los mismos, lo cual puede ser un sesgo a la hora de tener en cuenta los resultados, como ocurre en el estudio de Ortiz-Muñoz (Ortiz-Muñoz et al., 2014).

El VPP del HE4, un 18.72%, es bajo en relación a los valores obtenidos por otros autores (Molina et al., 2011b; Anastasi et al., 2013). Importante señalar que para realizar los cálculos utilizaron los valores de prevalencia en sus respectivas muestras de estudio, en lugar de usar la prevalencia poblacional, hecho que justifica VPP tan elevados. Si nos basamos en los Likelihood Ratio, que no se relacionan con la prevalencia, el LRP del marcador HE4 es superior al del CA125 (7.2 [IC 95%] vs 2.6 [IC 95%]), definiendo al HE4 como un buen test, aunque no alcanza los valores alcanzados en otros estudios (11.85 (IC 95%) vs 4.42 (IC 95%)) (Wang et al., 2014).

Comportamiento del Índice ROMA y RMI

En 2008, Moore y colaboradores examinaron un panel de marcadores para la detección de patología maligna en mujeres con una masa pélvica y encontraron que la combinación dual de CA125 y HE4 obtenía la mejor sensibilidad, incrementando la sensibilidad y especificidad del CA125 (Moore et al., 2008). A partir de ello realizaron un ensayo clínico prospectivo multicéntrico para validar un modelo predictivo utilizando los marcadores CA125 y HE4 que valorara el riesgo de un tumor epitelial de ovario en una mujer que presentara una masa pélvica (Moore et al., 2009).

Este algoritmo ha sido comparado en múltiples ocasiones con el que existía hasta

entonces, el Risk of Malignancy Index (RMI) (Jacob et al., 1990) y que de hecho se continúa utilizando y formando parte de numerosas guías de actuación ante masas anexiales, sobre todo en países anglosajones (Joint SOGC/GOC/SCC Clinical Practice Guidelines, 2009; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2011).

Como ya se ha comentado, el RMI utiliza una combinación de valores de CA125, imágenes ecográficas (masa multiloculada, presencia de áreas sólidas, ascitis, bilateralidad, metástasis intraabdominales) y status menopáusico de la paciente. Dada las comparaciones entre ambos algoritmos halladas en la literatura (Moore et al., 2010; Karlsen et al., 2012; Van Gorp et al., 2012), nosotros también hemos determinado los valores del mismo en nuestra muestra, aunque la mayoría de las imágenes procedían de pruebas radiológicas (TAC y RMN) y no de ecografías. Esto se ha realizado en otros estudios con anterioridad (Moore et al., 2010), encontrando una sensibilidad para el I. ROMA del 94.3% para una especificidad dada del 75%, superior a la de RMI, que fue del 84.6% ($p= 0.0029$). Si bien este estudio de Moore fue criticado por Van Gorp, pues el TAC no está indicado en la valoración de tejidos blandos (Togashi, 2003), también es cierto que Van Gorp y colaboradores querían demostrar la capacidad diagnóstica de la valoración subjetiva de la ecografía frente al Índice ROMA, hecho que ha sido validado por diversos autores (Timmerman et al., 1999; Valentin et al., 2001; Kaijser et al., 2013a).

En cualquier caso, en nuestro estudio la sensibilidad de RMI, de un 85%, es claramente inferior a la del I. ROMA, del 95%, no así la especificidad (82.5 vs 77.5%).

En el estudio comparativo entre el Índice ROMA y el RMI de Moore y colaboradores (2010), para una especificidad dada del 75%, el Índice ROMA mostraba una sensibilidad del 89.0% frente al 80.7% del RMI.

Si bien numerosos estudios han demostrado que el Índice ROMA es un instrumento válido para el diagnóstico diferencial de masas ováricas (Bandiera et al., 2011;

Kim et al., 2011; Lenhard et al., 2011; Molina et al., 2011b; Ruggeri et al., 2011), otros han encontrado que no mejora el valor de los marcadores CA 125 o HE4 por separado (Jacob et al., 2011; Montagnana et al., 2011; Van Gorp et al., 2011), e incluso como se ha comentado, tampoco la valoración ecográfica de las masas pélvicas (Van Gorp et al., 2012; Kaijser et al., 2013a; Kaijser et al., 2014c). Frente a esto es necesario hacer una llamada de atención. Si bien el International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group, tiene como principal objetivo producir modelos reproducibles y reglas ecográficas que permitan reproducir a ecografistas menos experimentados los resultados de expertos (Kaijser et al., 2013c), lo cierto es que estos estudios han sido realizados precisamente por este tipo de ecografistas, “expertos”. Ni todos los ginecólogos que se dedican a la práctica clínica poseen dichas aptitudes o entrenamiento, ni en todos los hospitales existe personal tan cualificado (du Bois, Rochon, Pfisterer, & Hoskins, 2009). Además existe cierta patología (cistoadenomas/cistoadenofibromas serosos y mucinosos, fibromas, tumores benignos raros) que ni el marcador HE4 ni el I. ROMA discrimina con facilidad, pero tampoco lo hacen ecografistas expertos nivel III (Valentín et al., 2011). Los marcadores tumorales y el Índice ROMA tienen la peculiaridad de ser relativamente baratos y más fáciles de entender que las pruebas de imagen, y tienen también una mejor disponibilidad. Además, no se trata de elegir entre una prueba u otra, sino que lo importante es utilizar todos los instrumentos disponibles para la adecuada caracterización de las masas pélvicas y su adecuado tratamiento.

Li y colaboradores publicaron en 2012 un meta-análisis incluyendo 11 estudios, en los que se analizó la sensibilidad, especificidad, y curvas ROC de los marcadores CA125 y HE4, así como del I. ROMA. La primera conclusión del meta-análisis fue que el I. ROMA podría ayudar a distinguir el cáncer epitelial de ovario de masas pélvicas benignas, lo cual se cumple en el estudio, tanto en pacientes premenopáusicas ($AUC_{I.R. Pre}$

= 0.923 [IC 0.865-0.981]) como posmenopáusicas ($AUC_{I.R. Pos} = 0.896 [0.833-0.958]$). Estos resultados también se han encontrado en estudios posteriores (Sandri et al., 2013; Ortiz-Muñoz et al., 2014; Chen et al., 2015). La siguiente conclusión es que el I. ROMA es más sensible pero menos específico que HE4. Efectivamente, en nuestro estudio la sensibilidad del I. ROMA es mayor que la del marcador HE4 (95% vs 90%), pero menos específico (77,5% vs 87,5%). Estos resultados pueden verse modificados por las características de la muestra. Así, en el estudio de Ortiz-Muñoz y colaboradores, el I. ROMA es más específico que HE4, pero hay que tener en cuenta que el 66% de las pacientes eran posmenopáusicas (Ortiz-Muñoz et al., 2014), lo que mejora la especificidad del CA125. La afirmación de que el I. ROMA y HE4 son más específicos que CA125 para predecir el cáncer epitelial de ovario, es otro resultado que se confirma en el estudio (Especificidad HE4 87.5% > I. ROMA 77.5% > CA125 62.5%) y en la literatura publicada a posteriori (Chen et al., 2014; Ortiz-Muñoz et al., 2014; Richards et al., 2015). En el meta-análisis de Li y colaboradores el marcador CA125 poseía una mejor exactitud diagnóstica que HE4 para diagnosticar el cáncer epitelial de ovario, basándose únicamente en los resultados de 4 de los 11 estudios evaluados, pero en el meta-análisis posterior de Wang y colaboradores, con el análisis de 28 estudios, se estima un $AUC_{HE4} = 0.89 [0.85-0.92]$ frente al $AUC_{CA125} = 0.87 [0.84-0.90]$ (Wang et al., 2014), resultado similar al de la muestra analizada ($AUC_{HE4} = 0.927 [IC 0.871-0.983]$ frente a $AUC_{CA125} = 0.795 [IC 0.707-0.882]$).

Evidentemente, queda claro que los resultados que se publican frecuentemente van en consonancia con aquello que se quiere demostrar. El grupo de Moore y colaboradores, que desarrollaron el Índice ROMA (Moore et al., 2009), lo hace de este, teniendo en cuenta siempre que los datos cumplen una significación estadística, y Van Gorp, Kaijser y colaboradores, lo hacen de la ecografía y su valor diagnóstico, superior para ellos al HE4 y

al Índice ROMA (Van Gorp et al., 2012; Kaijser et al., 2013a; Van Gorp et al., 2013; Kaijser et al., 2014). Lo que es cierto es que el marcador HE4 y por ende, el Índice ROMA, son a nuestro juicio, métodos diagnósticos que se deben añadir al diagnóstico del cáncer de ovario en la práctica clínica, dado que tanto nuestros resultados como otros publicados con anterioridad así lo indican. Junto con la anamnesis, valoración clínica, ecografía y otras pruebas radiológicas como el TAC o la RMN abdominopélvica, el HE4 puede ayudar a mejorar el diagnóstico del cáncer de ovario.

La sensibilidad y sobre todo la especificidad del CA125 son mejores en las pacientes posmenopáusicas que en las premenopáusicas, y es precisamente en este subgrupo de pacientes donde el HE4 tiene la mejor capacidad diagnóstica ($AUC_{HE4} = 0.960$). Sin embargo, en las pacientes posmenopáusicas, en las cuales el marcador CA125 tiene más valor que el HE4 en el I. ROMA, y en las cuales no hay tanta influencia de variaciones secundarias a condiciones fisiológicas o a patología benigna, el Índice ROMA tiene mejor capacidad diagnóstica que el CA125 o HE4.

Clasificación de los Tumores Epiteliales de Ovario en tipo I y tipo II. Comportamiento del marcador HE4

Como ya se ha comentado, desde hace 10 años, se ha propuesto una nueva clasificación, que diferencia los cánceres de ovario en Tipo I y Tipo II (Shih & Kurman, 2004), basándose en diferencias clínico-patológicas y características genéticas moleculares.

Los Tipo I serían los serosos de bajo grado, endometrioides de bajo grado, mucinosos y de células claras, los cuales se desarrollan de manera gradual a partir de lesiones precursoras bien establecidas, como tumores borderline o endometriosis (Sato et al., 2000; Vang et al., 2009). Típicamente se presentan como grandes masas confinadas en uno de los ovarios (estadios I), son indolentes y tienen buen pronóstico.

Los Tipo II incluyen los serosos de algo grado, endometrioides de alto grado, tumores mesodérmicos mixtos malignos (carcinosarcomas) y carcinomas indiferenciados, los cuales se presentan en estadios avanzados (estadios III-IV) en más del 75% de los casos: crecen rápidamente y son muy agresivos. Estos tumores, de los que el seroso de alto grado es el prototipo, son cromosómicamente inestables y presentan en más del 95% de los casos mutaciones TP53 (Ahmed et al., 2010; Benerjee & Kaye, 2013). La inactivación de BRCA, bien por mutación o bien por inactivación de la expresión de BRCA ocurre en más del 40-50% de los tumores serosos de alto grado.

Todos estos hallazgos están llevando a unos tratamientos personalizados en función del subtipo y la mutación identificada.

En 2013, por primera vez, Kristjansdottir y colaboradores evaluaron la capacidad diagnóstica de los marcadores CA125 y HE4 en los cánceres de ovario según fueran tipo I o II y llegaron a la conclusión que HE4 y CA125 eran marcadores altamente representativos de los tumores epiteliales de ovario tipo II, con un $AUC_{HE4 \text{ y } CA125} = 0.93$ resultante del uso combinado de los marcadores HE4 y CA125 (Kristjansdottir et al., 2013). A esta conclusión también se ha llegado en un estudio reciente (Fujiwara et al., 2015). Previamente Lu y colaboradores habían realizado un estudio similar, evaluando varios marcadores tumorales, incluidos el CA125, pero no el HE4. En dicho estudio, en AUC_{CA125} en los tumores tipo II era mejor que el AUC_{CA125} en los tumores tipo I (0.93 vs 0.89) (Lu et al., 2011).

Debido a las limitaciones derivadas del tamaño muestral este dato no ha podido ser estudiado en profundidad. Sin embargo, hemos analizado las medias del marcador HE4 entre los tumores tipo I ($M= 470.73$) y en los tipo II ($M= 1194.26$), y la diferencia de medias del marcador HE4 entre ambos tipos, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($D.M.= 723.53$, $t= -2.056$, $p= 0.047$). Esta diferencia entre medias entre los

tumores tipo I y tipo II, podría relacionar un valor alto de HE4 con un tumor de ovario tipo II.

Perspectivas de futuro

Nuestro trabajo confirma el valor del marcador HE4 y del Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales, y pone de manifiesto la necesidad de continuar investigando el valor del HE4 en otras áreas relevantes. Sirvan como ejemplo la relación del HE4 con determinados subtipos histológicos, la relación entre los niveles del mismo y el pronóstico de la enfermedad, su valor en la respuesta del tumor al tratamiento y en el diagnóstico de una recidiva, entre otros.

Los avances en cuanto a un mejor conocimiento de la biología molecular y diversos hallazgos genómicos han revolucionado la clasificación del cáncer de ovario existente hasta ahora, de tal manera que se podría hablar de diferentes enfermedades con características moleculares y etiologías distintas que comparten simplemente una localización anatómica.

Por ejemplo, la porción distal de la trompa de Falopio se ha identificado como el origen de los tumores serosos de alto grado (Lee et al., 2007; Levanon et al., 2010), y aunque está debatido dicho origen, lo cierto es que abre un abanico de implicaciones en cuanto al screening, prevención y conocimiento de la biología molecular del cáncer de ovario. Como se ha comentado, los cánceres endometrioides y de células claras tiene una fuerte relación con la endometriosis y la mayoría de los cánceres mucinosos de ovario son metástasis ováricas (Kelemen & Köbel, 2011; Zaino et al., 2011). Quizá por ello son tumores frente a los cuales el HE4 no sirve y ambos, mucinosos y células claras, son bastante agresivos, particularmente en estadios avanzados donde la mortalidad es incluso más alta que la de los tipo II (Barnias et al., 2010; Braicu et al., 2011). La mejora en la clasificación de los cánceres de ovario utilizando marcadores inmunológicos y estudios

genómicos han demostrado que cánceres clasificados como endometrioides de alto grado, deberían ser clasificados como serosos (Madore et al., 2010), y parece claro que los tumores serosos borderline de ovario, no son los precursores de los carcinomas serosos de alto grado, puesto que presentan mutaciones diferentes (Bowtell, 2010). Así, se necesita subclasificar los diferentes tumores en base a expresiones de genes o activación de vías de transcripción, entre otros. Los tumores serosos de alto grado comparten características transcripcionales y genómicas con los tumores de mama basal-like (Ahmed et al., 2010), y se relacionan también con mutaciones BRCA (Jayson, Kohn, Kitchener, & Lederman, 2014). Las pacientes con mutaciones BRCA a menudo presentan una mayor quimiosensibilidad a platino, lo que da lugar a una supervivencia mayor que aquellas mujeres con cánceres de ovario esporádico (Bolton et al., 2012). Si el marcador HE4 tiene una media mayor en los tumores tipo II, y estos se relacionan en la mayoría de las ocasiones con mutaciones BRCA, un HE4 elevado podría relacionarse con mutaciones en el BRCA, sirviendo así de marcador predictivo de tumores serosos de alto grado y permitiendo seleccionar aquellas pacientes que se beneficiarían de un determinado tratamiento.

La relación entre niveles de HE4 elevados en suero y tumores agresivos con peor pronóstico y por tanto peores resultados (Bandiera et al., 2011; Bignotti et al., 2011; Kalapotharakos et al., 2012) también parece ser otra aplicabilidad clínica del marcador, junto con el valor predictivo prequirúrgico en el cáncer de ovario (Yang et al., 2013) que no se pudo analizar por el tamaño muestral.

En base a los resultados obtenidos y a las prometedoras líneas de investigación que se abren, nuestro grupo de investigación está inmerso en el diseño de un trabajo amplio, multicéntrico, que estudie la posible relación de la mutación BRCA en las pacientes con tumores epiteliales serosos de alto grado con el marcador HE4, pues se establecería así la

capacidad del mismo como marcador sérico de respuesta a la quimioterapia en este subgrupo histológico.

Fortalezas y limitaciones del estudio

Fortalezas.

Para finalizar, merece la pena señalar que no existen estudios similares realizados en nuestra comunidad. Por ello, aunque limitado por el tamaño de la muestra, nuestro estudio aporta novedades relevantes para el diagnóstico del cáncer de ovario.

El estudio se ha realizado siguiendo una rigurosa metodología en los aspectos relacionados con la recogida de información y con las técnicas de laboratorio realizadas. La contribución de la Unidad de Gestión Clínica de Laboratorio ha sido crucial tanto en la puesta en marcha como en la consecución del estudio presentado.

Así mismo, ha comparado la eficacia diagnóstica con otros marcadores y ha permitido extraer conclusiones sobre la utilidad clínica del marcador HE4 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de masas anexiales en las pacientes de nuestro área.

De hecho, nuestro estudio abre posibilidades a la incorporación del nuevo marcador tumoral a la práctica clínica en nuestro entorno más cercano.

Los resultados preliminares han posibilitado que se establezcan nuevas líneas de investigación con respecto a su relación con determinados subgrupos de cáncer de ovario, el planteamiento de la cirugía inicial y el seguimiento y monitorización del tratamiento de los mismos.

Limitaciones.

La principal limitación se deriva del tamaño de la muestra, dependiente por una parte de la prevalencia de la enfermedad y por otra del tiempo del que se ha dispuesto.

La recogida de las muestras para la evaluación de los marcadores e Índice ROMA no se inició hasta la Certificación por parte del Comité de Ética de la Investigación

Provincial de Málaga como estudio ético y metodológicamente correcto, hecho que demoró el inicio del mismo si bien lo dotó de rigurosidad en su metodología, y negó cualquier conflicto ético en su realización.

El tamaño muestra ha dificultado realizar análisis en profundidad en algunos subgrupos, y puede dar lugar a sesgos que podrán ser subsanados conforme aumente el número de pacientes.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Conclusiones



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Conclusiones

1. Nuestros resultados muestran, en consonancia con lo publicado hasta ahora, que el marcador HE4 mejora la especificidad del CA125 a la hora de diferenciar entre patología benigna y maligna, lo que permite una valiosa anticipación quirúrgica ante un eventual resultado de malignidad en una biopsia intraoperatoria.
2. En nuestro estudio, el marcador HE4 ha demostrado ser muy útil para discriminar quistes endometriósicos de tumores ováricos malignos, posibilitando por una parte, ser más conservadores en el seguimiento de esta patología, y por otra, la preservación de tejido ovárico en el tratamiento quirúrgico de la misma.
3. De acuerdo con la evidencia científica disponible, la sensibilidad del HE4 en nuestro estudio es elevada. Sin embargo, resulta ser algo menor que la del marcador CA125 e Índice ROMA, hecho que puede estar influido por el bajo número de tumores en estadios iniciales incluidos en la muestra.
4. La sensibilidad del CA125 en los estadios iniciales del cáncer de ovario, ha sido superior a la del marcador HE4. Dado el tamaño muestral de nuestro estudio, este dato no ha sido estadísticamente significativo, pero apoya la necesidad de la realización de estudios multicéntricos con mayor robustez en sus resultados.
5. El Índice ROMA y el marcador HE4, poseen una mejor capacidad diagnóstica que el Risk of Malignancy Index (RMI) en el diagnóstico diferencial de masas

anexiales, según se desprende de los valores de AUC obtenidos, por lo que pueden sustituir al mismo a la hora de discriminar entre patología benigna y maligna.

6. Según nuestros resultados, y en consonancia con la evidencia científica en una población similar a la nuestra, el marcador HE4 presenta una mejor capacidad diagnóstica en pacientes premenopáusicas, siendo el Índice ROMA el que posee mayor capacidad diagnóstica en pacientes posmenopáusicas.
7. De acuerdo con los resultados obtenidos, y dada la existencia de diferencias estadísticamente significativas en los valores de las medias del marcador HE4 entre los cánceres de ovario tipo I y II, con valores más altos en los tipo II, podríamos plantear su hipotético valor como marcador específico de este tipo de tumores. Pensamos que es necesario desarrollar nuevas líneas de investigación en este sentido.
8. En función de los valores de AUC obtenidos, y de acuerdo con la evidencia disponible hasta el momento, podemos afirmar que el marcador HE4 presenta una mejor capacidad diagnóstica que el marcador CA125 para el diagnóstico diferencial de masas anexiales.
9. En virtud de los resultados obtenidos, y de acuerdo con los estudios publicados hasta ahora, podemos concluir que el marcador HE4 y el Índice ROMA superan al marcador CA125 en el diagnóstico diferencial de masas anexiales, siendo herramientas útiles en el diagnóstico del cáncer de ovario.

10. Podemos afirmar, apoyados por los resultados obtenidos en nuestro estudio, que tanto el marcador HE4 como el Índice ROMA cumplen los requisitos para ser catalogados como métodos diagnósticos eficaces para el diagnóstico diferencial de las masas anexiales.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Bibliografía



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Bibliografía

- Ahmed, A. A., Etemadmoghadam, D., Temple, J., Lynch, A. G., Riad, M., Sharma, R., ... & Brenton, J. D. (2010). Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *The Journal of pathology*, 221(1), 49-56.
- Alsop, K., Fereday, S., Meldrum, C., Emmanuel, C., George, J., Dobrovic, A., ... & Mitchell, G. (2012). BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation–positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*, 30(21), 2654-2663.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2014). The Role of the Obstetrician Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer.
- American College of Obstetricians and Gynecologists (2002). ACOG Committee Opinion: number 280, December 2002. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. *Obstetrics and gynecology*, 100(6), 1413.
- Anastasi, E., Granato, T., Marchei, G. G., Viggiani, V., Colaprisca, B., Comploj, S., ... & Midulla, C. (2010). Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumor Biology*, 31(5), 411-415.
- Anastasi, E., Granato, T., Falzarano, R., Storelli, P., Ticino, A., Frati, L., ... & Porpora, M. G. (2013). The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 6(1), 44.
- Andersen, M. R., Goff, B. A., Lowe, K. A., Scholler, N., Bergan, L., Drescher, C. W., ... & Urban, N. (2010). Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian

- cancer. *Gynecologic oncology*, 116(3), 378-383.
- Anderson, K. S., Wong, J., Vitonis, A., Crum, C. P., Sluss, P. M., LaBaer, J., & Cramer, D. (2010). p53 autoantibodies as potential detection and prognostic biomarkers in serous ovarian cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(3), 859-868.
- Angioli, R., Plotti, F., Capriglione, S., Aloisi, A., Montera, R., Luvero, D., ... & Benedetti-Panici, P. (2013a). Can the preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma?. *Gynecologic oncology*, 128(3), 579-583.
- Angioli, R., Plotti, F., Capriglione, S., Montera, R., Damiani, P., Ricciardi, R., ... & Benedetti-Panici, P. (2013b). The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biology*, 34(1), 571-576.
- Anthoulakis, C., & Nikoloudis, N. (2014). Pelvic MRI as the “gold standard” in the subsequent evaluation of ultrasound-indeterminate adnexal lesions: a systematic review. *Gynecologic oncology*, 132(3), 661-668.
- Bagga, S. (2007). A corpus luteal cyst masquerading as a lymph node mass on PET/CT scan in a pregnant woman with an anterior mediastinal lymphomatous mass. *Clinical nuclear medicine*, 32(8), 649-651.
- Bailey, J., Tailor, A., Naik, R., Lopes, A., Godfrey, K., Hatem, H. M., & Monaghan, J. (2006). Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases?. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16(S1), 30-34.
- Bamias, A., Psaltopoulou, T., Sotiropoulou, M., Haidopoulos, D., Lianos, E., Bournakis, E., ... & Dimopoulos, M. A. (2010). Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma

- treated with platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer*, 116(6), 1462-1468.
- Bandiera, E., Romani, C., Specchia, C., Zanotti, L., Galli, C., Ruggeri, G., ... & Ravaggi, A. (2011). Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 20(12), 2496-2506.
- Bandiera, E., Franceschini, R., Specchia, C., Bignotti, E., Trevisiol, C., Gion, M., ... & Ravaggi, A. (2012). Prognostic significance of vascular endothelial growth factor serum determination in women with ovarian cancer. *ISRN obstetrics and gynecology*, 2012.
- Banerjee, S., & Kaye, S. B. (2013). New strategies in the treatment of ovarian cancer: current clinical perspectives and future potential. *Clinical Cancer Research*, 19(5), 961-968.
- Bast Jr, R. C., Feeney, M., Lazarus, H. E. R. B. E. R. T., Nadler, L. M., Colvin, R. B., & Knapp, R. C. (1981). Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 68(5), 1331.
- Bast, Jr R.C., Klug, T.L, St. John, E., Jenison, E, Niloff J.M., Lazarus, H... & Knapp, R.C. (1983) A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*. 309(15),883–887.
- Bast, R. C., Klug, T. L., Schaeztl, E., Lavin, P., Niloff, J. M., Greber, T. F., ... & Knapp, R. C. (1984). Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. *American journal of obstetrics and gynecology*, 149(5), 553-559.
- Bast, R. C., Badgwell, D., Lu, Z., Marquez, R., Rosen, D., Liu, J., ... & Lu, K. (2005). New tumor markers: CA125 and beyond. *International Journal of Gynecological Cancer*, 15(s3), 274-281.

- Bast Jr, R. C., Brewer, M., Zou, C., Hernandez, M. A., Daley, M., Ozols, R., ... & Yu, Y. (2007). Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible?. In *Cancer Prevention* (pp. 91-100). Springer Berlin Heidelberg.
- Bast, R.C. Jr (2010). Commentary: CA-125 and the detection of recurrent ovarian cancer: A reasonably accurate biomarker for a difficult disease. *Cancer*, 116, 2850–2853.
- Bie, Y., & Zhang, Z. (2014). Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: a meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 12(1), 1-6.
- Bignotti, E., Ragnoli, M., Zanotti, L., Calza, S., Falchetti, M., Lonardi, S., ... & Ravaggi, A. (2011). Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *British journal of cancer*, 104(9), 1418-1425.
- Bingle, L., Singleton, V., & Bingle, C. D. (2002). The putative ovarian tumour marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*, 21(17), 2768-2773.
- Bingle, L., Cross, S. S., High, A. S., Wallace, W. A., Rassl, D., Yuan, G., ... & Bingle, C. D. (2006). WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respiratory research*, 7(1), 61.
- Bolstad, N., Øijordsbakken, M., Nustad, K., & Bjerner, J. (2012). Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumor Biology*, 33(1), 141-148.
- Bolton, K. L., Chenevix-Trench, G., Goh, C., Sadetzki, S., Ramus, S. J., Karlan, B. Y., ... & Michie, C. O. (2012). Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer. *Jama*, 307(4), 382-389.
- Bon, G. G., Kenemans, P., Verstraeten, R., van Kamp, G. J., & Hilgers, J. (1996). Serum

- tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *American journal of obstetrics and gynecology*, 174(1), 107-114.
- Bonfrer, J. M. G., Duffy, M. J., Radtke, M., Segurado, O., Torre, G. C., Van Dalen, A., & Zwirner, M. (1999). Tumour markers in gynaecological cancers: EGTM recommendations. *Anticancer Res*, 19, 2807-10.
- Bowtell, D. D. (2010). The genesis and evolution of high-grade serous ovarian cancer. *Nature Reviews Cancer*, 10(11), 803-808.
- Braicu, E. I., Sehouli, J., Richter, R., Pietzner, K., Denkert, C., & Fotopoulou, C. (2011). Role of histological type on surgical outcome and survival following radical primary tumour debulking of epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers. *British journal of cancer*, 105(12), 1818-1824.
- Braicu, E. I., Fotopoulou, C., Van Gorp, T., Richter, R., Chekerov, R., Hall, C., ... & Sehouli, J. (2013). Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients: Results from the OVCAD study. *Gynecologic oncology*, 128(2), 245-251.
- Braicu, E. I., Van Gorp, T., Nassir, M., Richter, R., Chekerov, R., Gasimli, K., ... & Sehouli, J. (2014). Preoperative HE4 and ROMA values do not improve the CA125 diagnostic value for borderline tumors of the ovary (BOT)—a study of the TOC Consortium. *J Ovarian Res*, 7, 49.
- Brennan, D. J., Hackethal, A., Metcalf, A. M., Coward, J., Ferguson, K., Oehler, M. K., ... & ANECS Group. (2014). Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer—A population based study. *Gynecologic oncology*, 132(1), 159-165.
- Brinton, L. A., Lamb, E. J., Moghissi, K. S., Scoccia, B., Althuis, M. D., Mabie, J. E., & Westhoff, C. L. (2004). Ovarian cancer risk associated with varying causes of infertility. *Fertility and sterility*, 82(2), 405-414.

- Brown, P. O., & Palmer, C. (2009). The preclinical natural history of serous ovarian cancer: defining the target for early detection. *PLoS medicine*, 6(7), 764.
- Callahan, M. J., Crum, C. P., Medeiros, F., Kindelberger, D. W., Elvin, J. A., Garber, J. E., ... & Muto, M. G. (2007). Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *Journal of Clinical Oncology*, 25(25), 3985-3990.
- Cancer Genome Atlas Research Network. (2011). Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature*, 474(7353), 609-615.
- Carney, M. E., Lancaster, J. M., Ford, C., Tsodikov, A., & Wiggins, C. L. (2002). A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not?. *Gynecologic oncology*, 84(1), 36-42.
- Casey, M. J., Bewtra, C., Hoehne, L. L., Tatpati, A. D., Lynch, H. T., & Watson, P. (2000). Histology of prophylactically removed ovaries from BRCA1 and BRCA2 mutation carriers compared with noncarriers in hereditary breast ovarian cancer syndrome kindreds. *Gynecologic oncology*, 78(3), 278-287.
- Chan, K. K., Chen, C. A., Nam, J. H., Ochiai, K., Wilailak, S., Choon, A. T., ... & Sumpaico, W. W. (2013). The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 128(2), 239-244.
- Chudecka-Głaz, A., Rzepka-Górska, I., & Wojciechowska, I. (2011). Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and a promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *European journal of gynaecological oncology*, 33(4), 382-390.
- Chudecka-Głaz, A., Cymbaluk-Płoska, A., Menkiszak, J., Sompolska-Rzechuła, A., Byra, E., & Rzepka-Górska, I. (2014). HE4 tumor marker concentration in neoplastic peritoneal effusion and in peritoneal fluid associated with benign gynecological diseases. *Journal of ovarian research*, 7(1), 1-10.

- Cohen, J. G., White, M., Cruz, A., & Farias-Eisner, R. (2014). In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer?. *World journal of biological chemistry*, 5(3), 286.
- Crum, C. P., Herfs, M., Ning, G., Bijron, J. G., Howitt, B. E., Jimenez, C. A., ... & Xian, W. (2013). Through the glass darkly: intraepithelial neoplasia, top-down differentiation, and the road to ovarian cancer. *The Journal of pathology*, 231(4), 402-412.
- da R Pitta, D., Sarian, L. O., Barreta, A., Campos, E. A., de Angelo Andrade, L. L., Fachini, A. M. D., ... & Derchain, S. (2013). Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMC cancer*, 13(1), 423.
- Daoud, E., & Bodor, G. (1991). CA-125 concentrations in malignant and nonmalignant disease. *Clinical chemistry*, 37(11), 1968-1974.
- Das, P. M., & Bast Jr, R. C. (2008). Early detection of ovarian cancer.
- Davis, H. M., Zurawski, V. R., Bast, R. C., & Klug, T. L. (1986). Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Research*, 46(12 Part 1), 6143-6148.
- Dehaghani, A. S., Ghiam, A. F., Hosseini, M., Mansouri, S., & Ghaderi, A. (2007). Factors influencing serum concentration of CA125 and CA15-3 in Iranian healthy postmenopausal women. *Pathology & Oncology Research*, 13(4), 360-364.
- Denkert, C., & Dietel, M. (2004). Borderline tumors of the ovary and peritoneal implants. *Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Pathologie*, 89, 84-91.
- Díaz, J., Fernández del Barrio, M.T., & Paredes, F. (1997). Aspectos básicos de bioquímica clínica. Madrid, España: Editorial Díaz de Barrios.
- Drapkin, R., von Horsten, H. H., Lin, Y., Mok, S. C., Crum, C. P., Welch, W. R., & Hecht,

- J. L. (2005). Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research*, 65(6), 2162-2169.
- du Bois, A., Rochon, J., Pfisterer, J., & Hoskins, W. J. (2009). Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecologic oncology*, 112(2), 422-436.
- Duffy, M. J., Bonfrer, J. M., Kulpa, J., Rustin, G. J. S., Soletormos, G., Torre, G. C., ... & Zwirner, M. (2005). CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *International Journal of Gynecological Cancer*, 15(5), 679-691.
- Duffy, M. J., Lamerz, R., Haglund, C., Nicolini, A., Kalousová, M., Holubec, L., & Sturgeon, C. (2014). Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer*, 134(11), 2513-2522.
- Earle, C. C., Schrag, D., Neville, B. A., Yabroff, K. R., Topor, M., Fahey, A., ... & Warren, J. L. (2006). Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 98(3), 172-180.
- Engelen, M. J., Kos, H. E., Willemse, P. H., Aalders, J. G., de Vries, E. G., Schaapveld, M., ... & van der Zee, A. G. (2006). Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*, 106(3), 589-598.
- Education and Practical Standards Committee. (2006). Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*, 27(1), 79.
- Escudero, J.M., Auge, J.M., Filella, X., Torne, A., Pahisa, J., Molina, R. (2011). The

utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with malignant and non malignant diseases: comparison with CA 125. *Clinical Chemistry* (in press).

Faggiano, P., D'Aloia, A., Brentana, L., Bignotti, T., Fiorina, C., Vizzardì, E., & Cas, L. D. (2005). Serum levels of different tumour markers in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*, 7(1), 57-61.

Fayed, S. T., Ahmad, S. M., Kassim, S. K., & Khalifa, A. (1998). The value of CA 125 and CA72-4 in management of patients with epithelial ovarian cancer. *Disease markers*, 14(3), 155-160.

Fenchel, S., Grab, D., Nuessle, K., Kotzerke, J., Rieber, A., Kreienberg, R., ... & Reske, S. N. (2002). Asymptomatic Adnexal Masses: Correlation of FDG PET and Histopathologic Findings 1. *Radiology*, 223(3), 780-788.

Fendrick, J. L., Staley, K. A., Gee, M. K., McDougald, S. R., & Quirk Jr, J. G. (1993). Characterization of CA 125 synthesized by the human epithelial amnion WISH cell line. *Tumor biology*, 14(5), 310-318.

Fischerova D., Franchi D., Testa A., Valentin L.I., Savelli L., Lissoni A., Fruscio R., Van Holsbeke C.,... Timmerman D.(2010) Ultrasound in diagnosis of new and borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstetrics Gynecology*, 36(1),1–2. Abstract OC01.03.

Fischerova, D., Zikan, M., Dundr, P., & Cibula, D. (2012). Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. *The oncologist*, 17(12), 1515-1533.

Fong, P. C., Boss, D. S., Yap, T. A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., ... & de Bono, J. S. (2009). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *New England Journal of Medicine*, 361(2), 123-134.

Fujiwara, H., Suzuki, M., Takeshima, N., Takizawa, K., Kimura, E., Nakanishi, T., ... & Ochiai, K. (2015). Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of

- Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumor Biology*, 36(2), 1045-1053.
- Galgano M, Hampton G, Frierson H. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues (2006). *Modern Pathology*, 19, 847- 853.
- Geomini, P., Kruitwagen, R., Bremer, G. L., Cnossen, J., & Mol, B. W. (2009). The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 113(2, Part 1), 384.
- Georgakopoulos, P., Mehmood, S., Akalin, A., & Shroyer, K. R. (2012). Immunohistochemical localization of HE4 in benign, borderline, and malignant lesions of the ovary. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 31(6), 517-523.
- Giede, K.C., Kieser, K., Dodge, J., & Rosen, B. (2005) who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecology Oncology*, 99(2), 447-461.
- Giudice L., Kao L., (2004). Endometriosis. *Lancet* 364: 1789-1799.
- Goeze, P. M., Szabo, D. G., Than, G. N., Csaba, I. F., & Krommer, K. F. (1988). Occurrence of CA 125 and CA 19-9 tumor-associated antigens in sera of patients with gynecologic, trophoblastic, and colorectal tumors. *Gynecologic and obstetric investigation*, 25(4), 268-272.
- Goff, B. A., Mandel, L., Muntz, H. G., & Melancon, C. H. (2000). Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer*, 89(10), 2068-2075.
- Goff, B. A., Mandel, L. S., Melancon, C. H., & Muntz, H. G. (2004). Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *Jama*, 291(22), 2705-2712.
- Goff, B. A., Mandel, L.S., Drescher C. W., Uban N., Gough S., Schurman K.M....&

- Andersen M.R. (2007).Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*, 109, 221-227.
- Gourley, C., Michie, C. O., Roxburgh, P., Yap, T. A., Harden, S., Paul, J., ... & Ferguson, M. (2010). Increased incidence of visceral metastases in Scottish patients with BRCA1/2-defective ovarian cancer: an extension of the ovarian BRCAness phenotype. *Journal of Clinical Oncology*, 28(15), 2505-2511.
- Granato, T., Porpora, M. G., Longo, F., Angeloni, A., Manganaro, L., & Anastasi, E. (2015). HE4 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clinica Chimica Acta*, 446, 147-155.
- Green, P. J., Ballas, S. K., Westkaemper, P., Schwartz, H. G., Klug, T. L., & Zurawski, V. R. (1986). CA 19-9 and CA 125 levels in the sera of normal blood donors in relation to smoking history. *Journal of the National Cancer Institute*, 77(2), 337-341.
- Grover, S., Koh, H., Weideman, P., & Quinn, M. A. (1992). The effect of the menstrual cycle on serum CA 125 levels: a population study. *American journal of obstetrics and gynecology*, 167(5), 1379-1381.
- Gupta, S., Agarwal, A., Sekhon, L., Krajcir, N., Cocuzza, M., & Falcone, T. (2006). Serum and peritoneal abnormalities in endometriosis: potential use as diagnostic markers. *Minerva ginecologica*, 58(6), 527.
- Güth, U., Huang, D. J., Bauer, G., Stieger, M., Wight, E., & Singer, G. (2007). Metastatic patterns at autopsy in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*, 110(6), 1272-1280.
- Hallamaa, M., Suvitie, P., Huhtinen, K., Matomäki, J., Poutanen, M., & Perheentupa, A. (2012). Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women. *Gynecologic oncology*, 125(3), 667-672.

- Harada, T., Kubota, T., & Aso, T. (2002). Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertility and sterility*, 78(4), 733-739.
- Hellström, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., Ledbetter, J. A., Schummer, M., McIntosh, M., ... & Hellström, K. E. (2003). The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer research*, 63(13), 3695-3700.
- Hellstrom, I., Heagerty, P. J., Swisher, E. M., Liu, P., Jaffar, J., Agnew, K., & Hellstrom, K. E. (2010). Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer letters*, 296(1), 43-48.
- Hertlein, L., Stieber, P., Kirschenhofer, A., Fürst, S., Mayr, D., Hofmann, K., ... & Burges, A. (2012). Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(12), 2181-2188.
- Herzog, T. J., Armstrong, D. K., Brady, M. F., Coleman, R. L., Einstein, M. H., Monk, B. J., ... & Alvarez, R. D. (2014). Ovarian cancer clinical trial endpoints: Society of Gynecologic Oncology white paper. *Gynecologic oncology*, 132(1), 8-17.
- Hippisley-Cox, J., & Coupland, C. (2013). Symptoms and risk factors to identify women with suspected cancer in primary care: derivation and validation of an algorithm. *British Journal of General Practice*, 63(606), e11-e21.
- Holcomb, K., Vucetic, Z., Miller, M. C., & Knapp, R. C. (2011). Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 205(4), 358-e1.
- Hough, C. D., Sherman-Baust, C. A., Pizer, E. S., Montz, F. J., Im, D. D., Rosenshein, N. B., ... & Morin, P. J. (2000). Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Research*, 60(22), 6281-6287.

- Huhtinen, K., Suvitie, P., Hiissa, J., Junnila, J., Huvila, J., Kujari, H., ... & Perheentupa, A. (2009). Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British journal of cancer*, *100*(8), 1315-1319.
- Hsu, A. L., Khachikyan, I., & Stratton, P. (2010). Invasive and non-invasive methods for the diagnosis of endometriosis. *Clinical obstetrics and gynecology*, *53*(2), 413.
- Im, S. S., Gordon, A. N., Buttin, B. M., Leath III, C. A., Gostout, B. S., Shah, C., ... & Berman, M. L. (2005). Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstetrics & Gynecology*, *105*(1), 35-41.
- INE. Anuario Estadístico de España 2013. Defunciones según la Causa de la Muerte. INE. <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
- International Agency for Research on Cancer. Global Cancer statistics, 2008. Recuperado de http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
- Iyer, V. R., & Lee, S. I. (2010). MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *American Journal of Roentgenology*, *194*(2), 311-321.
- Jacob, F., Meier, M., Caduff, R., Goldstein, D., Pochechueva, T., Hacker, N., ... & Heinzelmann-Schwarz, V. (2011). No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic oncology*, *121*(3), 487-491.
- Jacobs, I. & Bast, Jr R.C. (1989) The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reproduction* (1989). *4*(1),1–12.
- Jacobs, I., Oram, D., Fairbanks, J., Turner, J., Frost, C., & Grudzinskas, J. G. (1990). A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International*

Journal of Obstetrics & Gynaecology, 97(10), 922-929.

Jacobs, I., & Menon, U. (2011). Can ovarian cancer screening save lives? The question remains unanswered. *Obstetrics & Gynecology*, 118(6), 1209-1211.

Jayson, G.C., Kohn, E.C., Kitchener H.C., & Lederman, J.A. (2014). Ovarian cancer. *The Lancet*. 384, 1376-1388.

Jones, S., Wang, T. L., Shih, I. M., Mao, T. L., Nakayama, K., Roden, R., ... & Papadopoulos, N. (2010). Frequent mutations of chromatin remodeling gene ARID1A in ovarian clear cell carcinoma. *Science*, 330(6001), 228-231.

Kabawat, S. E., Bast Jr, R. C., Bhan, A. K., Welch, W. R., Knapp, R. C., & Colvin, R. B. (1983). Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *International Journal of Gynecologic Pathology*, 2(3), 275-285.

Kaijser, J., Bourne, T., De Rijdt, S., Van Holsbeke, C., Sayasneh, A., Valentin, L., ... & Timmerman, D. (2012). Key findings from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) study: an approach to the optimal ultrasound based characterization of adnexal pathology. *AJUM*, 15, 82-86.

Kaijser, J., Van Gorp, T., Van Hoorde, K., Van Holsbeke, C., Sayasneh, A., Vergote, I., ... & Van Calster, B. (2013a). A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecologic oncology*, 129(2), 377-383.

Kaijser, J., Van Gorp, T., Sayasneh, A., Vergote, I., Bourne, T., Van Calster, B., & Timmerman, D. (2013b). Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm. *Gynecologic oncology*, 2(130), 398-399.

- Kaijser, J., Bourne, T., Valentin, L., Sayasneh, A., Van Holsbeke, C., Vergote, I., ... & Timmerman, D. (2013c). Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *41*(1), 9-20.
- Kaijser, J., Sayasneh, A., Van Hoorde, K., Ghaem-Maghami, S., Bourne, T., Timmerman, D., & Van Calster, B. (2014a). Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Human reproduction update*, *20*(3), 449-462.
- Kaijser, J., Vandecaveye, V., Deroose, C. M., Rockall, A., Thomassin-Naggara, I., Bourne, T., & Timmerman, D. (2014b). Imaging techniques for the pre-surgical diagnosis of adnexal tumours. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, *28*(5), 683-695.
- Kaijser, J., Van Gorp, T., Smet, M. E., Van Holsbeke, C., Sayasneh, A., Epstein, E., ... & Timmerman, D. (2014c). 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.
- Kalapothisarakos, G., Ascitto, C., Henic, E., Casslén, B., & Borgfeldt, C. (2012). High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res*, *5*(1), 20.
- Kalogera, E., Scholler, N., Powless, C., Weaver, A., Drapkin, R., Li, J., ... & Dowdy, S. C. (2012). Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic oncology*, *124*(2), 270-275.
- Kamei, M., Yamashita, S. I., Tokuishi, K., Hashimoto, T., Moroga, T., Suehiro, S., ... & Kawahara, K. (2010). HE4 expression can be associated with lymph node metastases and disease-free survival in breast cancer. *Anticancer research*, *30*(11),

4779-4783.

- Karst, A. M., & Drapkin, R. (2011). The new face of ovarian cancer modeling: better prospects for detection and treatment. *F1000 medicine reports*, 3.
- Kaye, S. B., Lubinski, J., Matulonis, U., Ang, J. E., Gourley, C., Karlan, B. Y., ... & Kaufman, B. (2012). Phase II, open-label, randomized, multicenter study comparing the efficacy and safety of olaparib, a poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, and pegylated liposomal doxorubicin in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and recurrent ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 30(4), 372-379.
- Kelemen, L. E., & Köbel, M. (2011). Mucinous carcinomas of the ovary and colorectum: different organ, same dilemma. *The lancet oncology*, 12(11), 1071-1080.
- Kim, Y. M., Whang, D. H., Park, J., Kim, S. H., Lee, S. W., Park, H. A., ... & Choi, K. H. (2011). Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(3), 527-534.
- Kindelberger, D. W., Lee, Y., Miron, A., Hirsch, M. S., Feltmate, C., Medeiros, F., ... & Crum, C. P. (2007). Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *The American journal of surgical pathology*, 31(2), 161-169.
- Kinkel, K., Lu, Y., Mehdizade, A., Pelte, M. F., & Hricak, H. (2005). Indeterminate Ovarian Mass at US: Incremental Value of Second Imaging Test for Characterization—Meta-Analysis and Bayesian Analysis 1. *Radiology*, 236(1), 85-94.
- Kirchhoff, C., Habben, I., Ivell, R., & Krull, N. O. R. A. (1991). A major human

epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biology of reproduction*, 45(2), 350-357.

- Kitajima, K., Murakami, K., Yamasaki, E., Kaji, Y., Fukasawa, I., Inaba, N., & Sugimura, K. (2008). Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 35(10), 1912-1920.
- Kristjansdottir, B., Levan, K., Partheen, K., & Sundfeldt, K. (2013). Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 131(1), 52-58.
- Kumle, M., Weiderpass, E., Braaten, T., Adami, H. O., & Lund, E. (2004). Risk for invasive and borderline epithelial ovarian neoplasias following use of hormonal contraceptives: the Norwegian–Swedish Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *British journal of cancer*, 90(7), 1386-1391.
- Kurman, R. J., & Shih, I. M. (2010). The Origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer—a proposed unifying theory. *The American journal of surgical pathology*, 34(3), 433.
- LeBleu, V. S., Teng, Y., T O'Connell, J., Charytan, D., Müller, G. A., Müller, C. A., ... & Kalluri, R. (2013). Identification of human epididymis protein-4 as a fibroblast-derived mediator of fibrosis. *Nature medicine*, 19(2), 227-231.
- Ledermann, J. A., Harter, P., Gourley, C., Friedlander, M., Vergote, I., Rustin, G. J., ... & Matulonis, U. (2013, May). Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer (SOC) and a BRCA mutation (BRCAm). In *ASCO Annual Meeting Proceedings* (Vol. 31, No. 15_suppl, p. 5505).
- Lee, K. R., Tavassoli, F. A., Prat, J., Dietel, M., Gersell, D. J., Karseladze, A. I., ... &

- Kubik-Huch, R. A. (2003). Surface epithelial-stromal tumours. *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press: Lyon, p117Y145.
- Lee, Y., Miron, A., Drapkin, R., Nucci, M. R., Medeiros, F., Saleemuddin, A., ... & Crum, C. P. (2007). A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. *The Journal of pathology*, 211(1), 26-35.
- Lenhard, M., Stieber, P., Hertlein, L., Kirschenhofer, A., Fürst, S., Mayr, D., ... & Burges, A. (2011). The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(12), 2081-2088.
- Levanon, K., Ng, V., Piao, H. Y., Zhang, Y., Chang, M. C., Roh, M. H., ... & Drapkin, R. (2010). Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. *Oncogene*, 29(8), 1103-1113.
- Li, J., Dowdy, S., Tipton, T., Podratz, K., Lu, W. G., Xie, X., & Jiang, S. W. (2009). HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management.
- Li, J., Chen, H., Mariani, A., Chen, D., Klatt, E., Podratz, K., ... & Jiang, S. W. (2013). HE4 (WFDC2) promotes tumor growth in endometrial cancer cell lines. *International journal of molecular sciences*, 14(3), 6026-6043.
- Li, F., Tie, R., Chang, K., Wang, F., Deng, S., Lu, W., ... & Chen, M. (2012). Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC cancer*, 12(1), 258.
- Liao, J. B., Yip, Y. Y., Swisher, E. M., Agnew, K., Hellstrom, K. E., & Hellstrom, I. (2015). Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms: Clinical correlates. *Gynecologic oncology*, 137(3), 430-435.
- Liaño, F., Álvarez, L. E., & Rodríguez, J. R. (2007). Candela A. Epidemiología y

pronóstico: escalas matemáticas de severidad y predicción de riesgo de FRA. *Guías de Actuación En El Fracaso Renal Agudo*, 27.

- Lin, J., Qin, J., & Sangvatanakul, V. (2013). Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 167(1), 81-85.
- Liu, J., Xu, Y., & Wang, J. (2007). Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for diagnosis of ovarian carcinoma. *European journal of radiology*, 62(3), 328-334.
- Lu, D., Kuhn, E., Bristow, R. E., Giuntoli, R. L., Kjær, S. K., Shih, I. M., & Roden, R. B. (2011). Comparison of candidate serologic markers for type I and type II ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 122(3), 560-566.
- Lu, K. H., Skates, S., Hernandez, M. A., Bedi, D., Bevers, T., Leeds, L., ... & Bast, R. C. (2013). A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer*, 119(19), 3454-3461.
- Lu, R., Sun, X., Xiao, R., Zhou, L., Gao, X., & Guo, L. (2012). Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochemical and biophysical research communications*, 419(2), 274-280.
- Mackay, H. J., Brady, M. F., Oza, A. M., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Swart, A. M., ... & du Bois, A. (2010). Prognostic relevance of uncommon ovarian histology in women with stage III/IV epithelial ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer*, 20(6), 945-952.
- Madore, J., Ren, F., Filali-Mouhim, A., Sanchez, L., Köbel, M., Tonin, P. N., ... & Mes-Masson, A. M. (2010). Characterization of the molecular differences between

- ovarian endometrioid carcinoma and ovarian serous carcinoma. *The Journal of pathology*, 220(3), 392-400.
- Malkasian, G. D., Knapp, R. C., Lavin, P. T., Zurawski, V. R., Podratz, K. C., Stanhope, C. R., ... & Ritts, R. E. (1988). Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses. Discrimination of benign from malignant disease. *American journal of obstetrics and gynecology*, 159(2), 341-346.
- Manegold-Brauer, G., Bellin, A. K., Tercanli, S., Lapaire, O., & Heinzelmann-Schwarz, V. (2014). The special role of ultrasound for screening, staging and surveillance of malignant ovarian tumors: distinction from other methods of diagnostic imaging. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289(3), 491-498.
- Manjunath, A. P., Sujatha, K., & Vani, R. (2001). Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecologic oncology*, 81(2), 225-229.
- Markman, M. (1997). The role of CA-125 in the management of ovarian cancer. *The oncologist*, 2(1), 6-9.
- Mavaddat, N., Barrowdale, D., Andrulis, I. L., Domchek, S. M., Eccles, D., Nevanlinna, H., ... & Houghton, C. (2012). Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 21(1), 134-147.
- Mckinnon, B., Mueller, M.D., Nirgianakis, K., & Bersinger, N.A. (2015). Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Molecular Medicine Reports*, 12, 5179-5184. <http://dx.doi.org/10.3892/mmr.2015.4062>
- Medeiros, L. R., Rosa, D. D., Bozzetti, M. C., Fachel, J. M., Furness, S., Garry, R., ... & Stein, A. T. (2009a). Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumour.

The Cochrane Library.

- Medeiros, L. R., Rosa, D. D., da Rosa, M. I., & Bozzetti, M. C. (2009b). Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: a quantitative systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 142(2), 99-105.
- Menon, U., Gentry-Maharaj, A., Hallett, R., Ryan, A., Burnell, M., Sharma, A., ... & Jacobs, I. (2009). Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *The lancet oncology*, 10(4), 327-340.
- Midulla, C., Manganaro, L., Longo, F., Viggiani, V., Frati, L., Granato, T., & Anastasi, E. (2012). HE4 combined with MDCT imaging is a good marker in the evaluation of disease extension in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Tumor Biology*, 33(5), 1291-1298.
- Miñano, A. Fisiopatología del climaterio. Cronología. Fenomenología. Mecanismo. En Tratado de Ginecología y Obstetricia. En Cabero, L. (dir). Tratado de Ginecología y Obstetricia (pp. 256-265). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Moley, K. H., Massad, L. S., & Mutch, D. G. (1996). Pelvic inflammatory disease. Correlation of severity with CA-125 levels. *The Journal of reproductive medicine*, 41(5), 341-346.
- Molina, R., Filella, X., Bruix, J., Mengual, P., Bosch, J., Calvet, X., ... & Ballesta, A. M. (1991). Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clinical chemistry*, 37(8), 1379-1383.
- Molina, R., Ojeda, B., Filella, X., Borrás, G., Jo, J., Mas, E., ... & Ballesta, A. (1992). A prospective study of tumor markers CA 125 and CA 19.9 in patients with epithelial ovarian carcinomas. *Tumor biology*, 13(5-6), 278-286.

- Molina, R., Auge, J. M., Escudero, J. M., Marrades, R., Viñolas, N., Carcereny, E., ... & Filella, X. (2008). Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biology*, 29(6), 371-380.
- Molina, R., Augé, J. M., Bosch, X., Escudero, J. M., Viñolas, N., Marrades, R., ... & Filella, X. (2009). Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide, in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumor Biology*, 30(3), 121-129.
- Molina, R., Filella, X., Augé, J.M., & Escudero, J.M. (2011a). *Utilidad clínica de los marcadores tumorales [Estado actual y perspectivas de futuro III]*. Barcelona, España: Roche Diagnostics.
- Molina, R., Escudero, J. M., Augé, J. M., Filella, X., Foj, L., Torné, A., ... & Pahisa, J. (2011b). HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumor Biology*, 32(6), 1087-1095.
- Montagnana, M., Lippi, G., Danese, E., Franchi, M., & Guidi, G. C. (2009a). Usefulness of serum HE4 in endometriotic cysts. *British journal of cancer*, 101(3), 548.
- Montagnana, M., Lippi, G., Ruzzenente, O., Bresciani, V., Danese, E., Scevarolli, S., ... & Guidi, G. C. (2009b). The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *Journal of clinical laboratory analysis*, 23(5), 331-335.
- Montagnana, M., Danese, E., Ruzzenente, O., Bresciani, V., Nuzzo, T., Gelati, M., ... & Guidi, G. C. (2011). 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?. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 49(3), 521-525.

- Moore, R. G., & Bast, R. C. (2007). How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above. *Journal of Clinical Oncology*, 25(27), 4159-4161.
- Moore, R. G., Brown, A. K., Miller, M. C., Skates, S., Allard, W. J., Verch, T., ... & Bast, R. C. (2008). The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 108(2), 402-408.
- 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.
- Moore, R. G., Jabre-Raughley, M., Brown, A. K., Robison, K. M., Miller, M. C., Allard, W. J., ... & Skates, S. J. (2010). Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*, 203(3), 228-e1.
- Moore, R. G., Miller, M. C., Disilvestro, P., Landrum, L. M., Gajewski, W., Ball, J. J., & Skates, S. J. (2011). Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstetrics and gynecology*, 118(2 Pt 1), 280.
- Moore, R. G., Miller, M. C., Eklund, E. E., Lu, K. H., Bast, R. C., & Lambert-Messerlian, G. (2012a). Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(4), 349-e1.
- Moore, R. G., Miller, M. C., Steinhoff, M. M., Skates, S. J., Lu, K. H., Lambert-

- Messerlian, G., & Bast, R. C. (2012b). Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206(4), 351-e1.
- Moreno Borque, A., González Moreno, L., Mendoza-Jiménez, J., García-Buey, L., & Moreno Otero, R. (2007). Utilidad de los parámetros analíticos en el diagnóstico de las enfermedades hepáticas. *Anales de medicina interna*, 24(1), 38-46.
- Moszynski, R., Szubert, S., Szpurek, D., Michalak, S., & Sajdak, S. (2013). Role of osteopontin in differential diagnosis of ovarian tumors. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(11), 1518-1525.
- Mutch, D. G., & Prat, J. (2014). 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecologic oncology*, 3(133), 401-404.
- Mutz-Dehbalaie, I., Egle, D., Fessler, S., Hubalek, M., Fiegl, H., Marth, C., & Widschwendter, A. (2012). HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecologic oncology*, 126(2), 186-191.
- Nagata, H., Takahashi, K., Yamane, Y., Yoshino, K., Shibukawa, T., & Kitao, M. (1989). Abnormally high values of CA 125 and CA 19-9 in women with benign tumors. *Gynecologic and obstetric investigation*, 28(3), 165-168.
- Nagle, C. M., Olsen, C. M., Webb, P. M., Jordan, S. J., Whiteman, D. C., Green, A. C., ... & Australian Ovarian Cancer Study Group. (2008). Endometrioid and clear cell ovarian cancers—A comparative analysis of risk factors. *European Journal of Cancer*, 44(16), 2477-2484.
- National Comprehensive Cancer Network [NCCN] clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer. Version 1.2015.
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
- National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]. Ovarian cancer: recognition

- and initial management (2011). Recuperado de <http://www.nice.org.uk/guidance/cg122>
- Nolen, B., Velikokhatnaya, L., Marrangoni, A., De Geest, K., Lomakin, A., Bast, R. C., & Lokshin, A. (2010). Serum biomarker panels for the discrimination of benign from malignant cases in patients with an adnexal mass. *Gynecologic oncology*, *117*(3), 440-445.
- Nolen, B. M., & Lokshin, A. E. (2012). Protein biomarkers of ovarian cancer: the forest and the trees. *Future Oncology*, *8*(1), 55-71.
- Nossov, V., Amneus, M., Su, F., Lang, J., Janco, J. M. T., Reddy, S. T., & Farias-Eisner, R. (2008). The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125?. *American journal of obstetrics and gynecology*, *199*(3), 215-223.
- Nunes, N., Yazbek, J., Ambler, G., Hoo, W., Naftalin, J., & Jurkovic, D. (2012). Prospective evaluation of the IOTA logistic regression model LR2 for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *40*(3), 355-359.
- Oncoguía, S.E.G.O. (2014). Cáncer epitelial de ovario 2014. *Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario*. Recuperado de: http://www.sego.es/Content/pdf/oncoguias/Ovario_2014.pdf
- Ortiz-Muñoz, B., Aznar-Oroval, E., García, A. G., Peris, A. C., Ballester, P. P., Yepes, M. S., ... & Garcia, E. G. (2014). HE4, CA125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumor Biology*, *35*(7), 7249-7258.
- Paramasivam, S., Tripcony, L., Crandon, A., Quinn, M., Hammond, I., Marsden, D., ... & Obermair, A. (2005). Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian

- cancer: an Australian multicenter study. *Journal of clinical oncology*, 23(25), 5938-5942.
- Partheen, K., Kristjansdottir, B., & Sundfeldt, K. (2011). Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *Journal of gynecologic oncology*, 22(4), 244-252.
- Partridge, E., Greenlee, R. T., Xu, J. L., Kreimer, A. R., Williams, C., Riley, T., ... & Berg, C. D. (2009). Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. *Obstetrics and gynecology*, 113(4), 775.
- Pauler, D. K., Menon, U., McIntosh, M., Symecko, H. L., Skates, S. J., & Jacobs, I. J. (2001). Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 10(5), 489-493.
- Paulsen, T., Kjaerheim, K., Kaern, J., Tretli, S., & Trope, C. (2006). Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *International Journal of Gynecological Cancer*, 16(S1), 11-17.
- Pavlik, E. J., Ueland, F. R., Miller, R. W., Ubellacker, J. M., DeSimone, C. P., Elder, J., ... & van Nagell Jr, J. R. (2013). Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstetrics & Gynecology*, 122(2, PART 1), 210-217.
- Piek, J.M., van Diest P.J., Zweemer R.P., Jansen J.W., Poort-Keesom R.J., Menko F.H.,...& Verheijen R.H. (2001) Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *The Journal of Pathology*, 195(4):451-456.
- Plotti, F., Capriglione, S., Terranova, C., Montera, R., Aloisi, A., Damiani, P., ... & Angioli, R. (2012). Does HE4 have a role as biomarker in the recurrence of ovarian cancer?. *Tumor Biology*, 33(6), 2117-2123.

- Prat, J. (2012a). Ovarian carcinomas: five distinct diseases with different origins, genetic alterations, and clinicopathological features. *Virchows Archiv*, 460(3), 237-249.
- Prat, J. (2012b). New insights into ovarian cancer pathology. *Annals of Oncology*, 23(suppl 10), x111-x117.
- Press, J. Z., De Luca, A., Boyd, N., Young, S., Troussard, A., Ridge, Y., ... & Huntsman, D. G. (2008). Ovarian carcinomas with genetic and epigenetic BRCA1 loss have distinct molecular abnormalities. *BMC cancer*, 8(1), 17.
- Raffi, F., Metwally, M., & Amer, S. (2012). The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(9), 3146-3154.
- RCOG guideline: management of suspected ovarian masses in premenopausal women. December 2011. (Green top 62) Royal College of Obstetricians and Gynecologists [accessed 23 Junio 2015).
- Reis, L.A., Harkins, D., Krapcho, M., Mariotto, A., Miller, B.A.,... & Feuer, E.J.(2007). Recuperado de : [http:// ser.cancer.gov/csr/1975-2003](http://ser.cancer.gov/csr/1975-2003).
- Richards, A., Herbst, U., Manalang, J., Pather, S., Saidi, S., Tejada-Berges, T., ... & Carter, J. (2015). HE4, CA125, the Risk of Malignancy Algorithm and the Risk of Malignancy Index and complex pelvic masses-a prospective comparison in the pre-operative evaluation of pelvic masses in an Australian population. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 55(5), 493-497.
- Rieber, A., Nüssle, K., Stöhr, I., Grab, D., Fenchel, S., Kreienberg, R., ... & Brambs, H. J. (2001). Preoperative diagnosis of ovarian tumors with MR imaging: comparison with transvaginal sonography, positron emission tomography, and histologic findings. *American Journal of Roentgenology*, 177(1), 123-129.
- Rosen, D. G., Wang, L., Atkinson, J. N., Yu, Y., Lu, K. H., Diamandis, E. P., ... & Bast, R.

- C. (2005). Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 99(2), 267-277.
- Royal College of Obstetricians And Gynaecologists (02/12/2011). Ovarian Masses in Premenopausal Women, Management of Suspected (Green-top Guideline No. 62). Recuperado de <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62/>
- Rubin, S. C., Blackwood, M. A., Bandera, C., Behbakht, K., Benjamin, I., Rebbeck, T. R., & Boyd, J. (1998). BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *American journal of obstetrics and gynecology*, 178(4), 670-677.
- Ruggeri, G., Bandiera, E., Zanotti, L., Belloli, S., Ravaggi, A., Romani, C., ... & Pecorelli, S. (2011). HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clinica Chimica Acta*, 412(15), 1447-1453.
- Sandri, M. T., Bottari, F., Franchi, D., Boveri, S., Candiani, M., Ronzoni, S., ... & Sideri, M. (2013). Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome. *Gynecologic oncology*, 128(2), 233-238.
- Sarandakou, A., Protonotariou, E., & Rizos, D. (2007). Tumor markers in biological fluids associated with pregnancy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*, 44(2), 151-178.
- Sato, N., Tsunoda, H., Nishida, M., Morishita, Y., Takimoto, Y., Kubo, T., & Noguchi, M. (2000). Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression

from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer research*, 60(24), 7052-7056.

Sayasneh, A., Wynants, L., Preisler, J., Kaijser, J., Johnson, S., Stalder, C., ... & Bourne, T. (2013a). Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *British journal of cancer*, 108(12), 2448-2454.

Sayasneh, A., Kaijser, J., Preisler, J., Johnson, S., Stalder, C., Husicka, R., ... & Bourne, T. (2013b). A multicenter prospective external validation of the diagnostic performance of IOTA simple descriptors and rules to characterize ovarian masses. *Gynecologic oncology*, 130(1), 140-146.

Sayasneh, A., Kaijser, J., Preisler, J., Smith, A. A., Raslan, F., Johnson, S., ... & Bourne, T. (2014). The accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience to predict the specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.

Scholler, N., Crawford, M., Sato, A., Drescher, C. W., O'Briant, K. C., Kiviat, N., ... & Urban, N. (2006). Bead-based ELISA for validation of ovarian cancer early detection markers. *Clinical cancer research*, 12(7), 2117-2124.

Schummer, M., Ng, W. V., Bumgarner, R. E., Nelson, P. S., Schummer, B., Bednarski, D. W., ... & Hood, L. (1999). Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*, 238(2), 375-385.

Schummer, M., Drescher, C., Forrest, R., Gough, S., Thorpe, J., Hellström, I., ... & Urban, N. (2012). Evaluation of ovarian cancer remission markers HE4, MMP7 and Mesothelin by comparison to the established marker CA125. *Gynecologic oncology*, 125(1), 65-69.

Schutter, E. M., Kenemans, P., Sohn, C., Kristen, P., Crombach, G., Westermann, R., ... &

- Curnillie, F. (1994). Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer*, *74*(4), 1398-1406.
- Seki, K., Kikuchi, Y., Uesato, T., & Kato, K. (1986). Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, *65*(6), 583-585.
- Sharma, A., Apostolidou, S., Burnell, M., Campbell, S., Habib, M., Gentry-Maharaj, A., ... & Menon, U. (2012). Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound-detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, *40*(3), 338-344.
- Shih, I. M., & Kurman, R. J. (2004). Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *The American journal of pathology*, *164*(5), 1511-1518.
- Siegel, R., Naishadham, D., & Jemal, A. (2012). Cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, *62*(1), 10-29.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9-29.
Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24399786>
- Simmons, A. R., Baggerly, K., & Bast Jr, R. C. (2013). The Emerging Role of HE4 in the Evaluation of Advanced Epithelial Ovarian and Endometrial Carcinomas. *Oncology (Williston Park, NY)*, *27*(6), 548.
- Singer, G., Kurman, R. J., Chang, H. W., Cho, S. K., & Shih, I. M. (2002). Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *The American journal of pathology*, *160*(4), 1223-1228.
- Skírnisdóttir, I., Garmo, H., Wilander, E., & Holmberg, L. (2008). Borderline ovarian

tumors in Sweden 1960–2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 123(8), 1897-1901.

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (2013). Masas anexiales Recuperado de <http://www.prosego.com/?s=masas+anexiales>

Sociedad Española de Oncología Médica (2014). Las cifras del Cáncer en España 2014. Recuperado de http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2009). Initial evaluation and referral guidelines for management of pelvic/ovarian masses. *J Obstet Gynaecol Can*, 31(7), 668-673.

Sohaib, S. A., Mills, T. D., Sahdev, A., Webb, J. A. W., Vantrappen, P. O., Jacobs, I. J., & Reznick, R. H. (2005). The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clinical radiology*, 60(3), 340-348.

Steffensen, K. D., Waldstrøm, M., Brandslund, I., & Jakobsen, A. (2011). Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients. *International Journal of Gynecological Cancer*, 21(6), 1040-1047.

Stockley, R. A., Shaw, J., Whitfield, A. G., Whitehead, T. P., Clarke, C. A., & Burnett, D. (1986). Effect of cigarette smoking, pulmonary inflammation, and lung disease on concentrations of carcinoembryonic antigen in serum and secretions. *Thorax*, 41(1), 17-24.

Sturgeon, C. M., Duffy, M. J., Stenman, U. H., Lilja, H., Brünner, N., Chan, D. W., ... & Diamandis, E. P. (2008). National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clinical chemistry*, 54(12), e11-e79.

- Thomassin-Naggara, I., Daraï, E., Cuenod, C. A., Fournier, L., Toussaint, I., Marsault, C., & Bazot, M. (2009). Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *European radiology*, *19*(6), 1544-1552.
- Tilli, T. M., Franco, V. F., Robbs, B. K., Wanderley, J. L. M., da Silva, F. R. D. A., de Mello, K. D., ... & Gimba, E. R. (2011). Osteopontin-c splicing isoform contributes to ovarian cancer progression. *Molecular Cancer Research*, *9*(3), 280-293.
- Timmerman, D., Schwärzler, P., Collins, W. P., Claerhout, F., Coenen, M., Amant, F., ... & Bourne, T. H. (1999). Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, *13*(1), 11-16.
- Timmerman, D., Valentin, L., Bourne, T. H., Collins, W. P., Verrelst, H., & Vergote, I. (2000). Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *16*(5), 500-505.
- Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ferrazzi, E., Ameye, L., Konstantinovic, M. L., ... & Valentin, L. (2005). Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of Clinical Oncology*, *23*(34), 8794-8801.
- Timmerman, D., Van Calster, B., Jurkovic, D., Valentin, L., Testa, A. C., Bernard, J. P., ... & Bourne, T. (2007). Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *Journal of clinical oncology*, *25*(27), 4194-4200.
- Timmerman, D., Testa, A. C., Bourne, T., Ameye, L., Jurkovic, D., Van Holsbeke, C., ...

- & Valentin, L. (2008). Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 31(6), 681-690.
- Timmerman, D., Ameye, L., Fischerova, D., Epstein, E., Melis, G. B., Guerriero, S., ... & Valentin, L. (2010). Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ*, 341.
- Timmerman, D., Van Calster, B., Vergote, I., ...& Valentin, L. (2014) Reply: The ADNEX model is based on simple to use variables and performs better than the conventional Risk of Malignancy Index (RMI). Recuperado de <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g5920/rr/778859>
- Tingulstad, S., Hagen, B., Skjeldestad, F. E., Onsrud, M., Kiserud, T., Halvorsen, T., & Nustad, K. (1996). Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 103(8), 826-831.
- Togashi, K. (2003). Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. *European radiology*, 13(6), L87-L104.
- Trimble, E. L. (1994). The NIH Consensus Conference on Ovarian Cancer: screening, treatment, and follow-up. *Gynecologic oncology*, 55(3), S1-S3.
- Trudel, D., Têtu, B., Grégoire, J., Plante, M., Renaud, M. C., Bachvarov, D., ... & Bairati, I. (2012). Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis. *Gynecologic oncology*, 127(3), 511-515.
- Tsoumpou, I., Kyrgiou, M., Gelbaya, T. A., & Nardo, L. G. (2009). The effect of surgical treatment for endometrioma on in vitro fertilization outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and sterility*, 92(1), 75-87.

- Tuxen, M. K., Sölétormos, G., Petersen, P. H., Schiøler, V., & Dombernowsky, P. (1999). Assessment of biological variation and analytical imprecision of CA 125, CEA, and TPA in relation to monitoring of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 74(1), 12-22.
- Valentin, L., Hagen, B., Tingulstad, S., & Eik-Nes, S. (2001). Comparison of 'pattern recognition' and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: a prospective cross validation. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 18(4), 357-365.
- Valentin, L., Ameye, L., Savelli, L., Fruscio, R., Leone, F. P. G., Czekierdowski, A., ... & Timmerman, D. (2011). Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound in obstetrics & gynecology*, 38(4), 456-465.
- Van Calster, B., Timmerman, D., Bourne, T., Testa, A. C., Van Holsbeke, C., Domali, E., ... & Valentin, L. (2007). Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *Journal of the National Cancer Institute*, 99(22), 1706-1714.
- Van Calster, B., Van Hoorde, K., Valentin, L., Testa, A. C., Fischerova, D., Van Holsbeke, C., ... & Timmerman, D. (2014). Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*, 349, g5920.
- Van Calster, B., Van Hoorde, K., Froyman, W., Kaijser, J., Wynants, L., Landolfo, C., ... & Timmerman, D. (2015). Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal

- tumors. *Facts, views & vision in ObGyn*, 7(1), 32.
- Van Der Akker, P.A., Aalders, A.L., Snijders, M.P., Kluivers, K.B., Samlal, R.A., Vollebergh, J.H., & Massuger, L.F. (2010). Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic oncology*, 116(3), 384-388.
- Van Gorp, T., Cadron, I., Despierre, E., Daemen, A., Leunen, K., Amant, F., ... & Vergote, I. (2011). HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British journal of cancer*, 104(5), 863-870.
- Van Gorp, T., Veldman, J., Van Calster, B., Cadron, I., Leunen, K., Amant, F., ... & Vergote, I. (2012). Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *European Journal of Cancer*, 48(11), 1649-1656.
- Van Nagell, J. R., DePriest, P. D., Ueland, F. R., DeSimone, C. P., Cooper, A. L., McDonald, J. M., ... & Kryscio, R. J. (2007). Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography. *Cancer*, 109(9), 1887-1896.
- van Nagell Jr, J. R., Miller, R. W., DeSimone, C. P., Ueland, F. R., Podzielinski, I., Goodrich, S. T., ... & Pavlik, E. J. (2011). Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening. *Obstetrics & Gynecology*, 118(6), 1212-1221.
- Van Holsbeke, C., Van Calster, B., Bourne, T., Ajossa, S., Testa, A. C., Guerriero, S., ... & Timmerman, D. (2012). External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clinical Cancer Research*, 18(3), 815-825.
- Vang, R., Shih, I. M., & Kurman, R. J. (2009). Ovarian low-grade and high-grade serous

- carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Advances in anatomic pathology*, 16(5), 267.
- Vergote, I. B., Onsrud, M., Børner, O. P., Sert, B. M., & Moen, M. (1992). CA125 in peritoneal fluid of ovarian cancer patients. *Gynecologic oncology*, 44(2), 161-165.
- Walentowicz, P., Krintus, M., Sadlecki, P., Grabiec, M., Mankowska-Cyl, A., Sokup, A., & Walentowicz-Sadlecka, M. (2014). Serum Inhibin A and Inhibin B Levels in Epithelial Ovarian Cancer Patients. *Age (years)*, 59, 3.
- Whittemore, A. S., Balise, R. R., Pharoah, P. D. P., Dicioccio, R. A., Oakley-Girvan, I., Ramus, S. J., ... & Piver, M. S. (2004). Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *British journal of cancer*, 91(11), 1911-1915.
- Wu, X., Li, D., Liu, L., Liu, B., Liang, H., & Yang, B. (2014). Serum soluble mesothelin-related peptide (SMRP): a potential diagnostic and monitoring marker for epithelial ovarian cancer. *Archives of gynecology and obstetrics*, 289(6), 1309-1314.
- Yang, Z., Luo, Z., Zhao, B., Zhang, W., Zhang, J., Li, Z., & Li, L. (2013). Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer. *Oncology letters*, 6(1), 28-34.
- Yin, B. W., & Lloyd, K. O. (2001). Molecular Cloning of the CA125 Ovarian Cancer Antigen identification as a new mucin, MUC16. *Journal of Biological Chemistry*, 276(29), 27371-27375.
- Yokoyama, Y., Moriya, T., Takano, T., Shoji, T., Takahashi, O., Nakahara, K., ... & Mizunuma, H. (2006). Clinical outcome and risk factors for recurrence in borderline ovarian tumours. *British journal of cancer*, 94(11), 1586-1591.
- Zaino, R. J., Brady, M. F., Lele, S. M., Michael, H., Greer, B., & Bookman, M. A. (2011). Advanced stage mucinous adenocarcinoma of the ovary is both rare and highly

lethal. *Cancer*, 117(3), 554-562.

Zanotti, L., Bignotti, E., Calza, S., Bandiera, E., Ruggeri, G., Galli, C., ... & Ravaggi, A. (2012). Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 50(12), 2189-2198.

Zhang, Y., Qiao, C., Li, L., Zhao, X., & Li, Y. (2015). Serum HE4 is more suitable as a biomarker than CA125 in Chinese women with benign gynecologic disorders. *African health sciences*, 14(4), 913-918.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Apéndice



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOLICIALES

Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 30/01/2014 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: Marta Martínez Díez, referido al Proyecto de Investigación: "Evaluación del HE4, CA 125 e índice Roma en el diagnóstico diferencial de mesas anexiales"

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

- | | |
|---|---|
| Dr. Domingo Hernández Marrero (UGC Nefrología) | Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio) |
| Dr. Manuel Herrera Gutiérrez (UGC UMI) | Dr. Carlos Lebrún Bougrat (Laboratorio) |
| Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia) | |
| Dra. M ^a José Torres Jaén (UGC Alergia) | |
| Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria) | |
| Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria) | |
| Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación) | |
| Dra. Lina Mayorga Mayorga (Laboratorio) | |
| Dra. M ^a Victoria de la Torre Prados (UGC UMI) | |
| Dra. Leonor Ruíz Sicilia (UGC Salud Mental) | |
| D. José Vallejo Triano (Biblioteca) | |
| Dr. Pedro Valdivielso Felices (UGC Med. Interna) | |
| Dña. Inmaculada Lupiáñez Pérez (Enfermera) | |
| Dra. Encarnación Blanco Reina (Farmacología Clínica) | |
| Dr. Antonio López Téllez (Médico de Familia) | |
| Dña. Josefa Castro Barea (Gestión del Conocimiento) | |
| Dña. Virginia Salinas Pérez (UGC Neurociencias-Enfermera) | |
| D. Antonio J. Núñez Montenegro (Subdirección Enfermería) | |

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 31 de Enero de 2014.

Fdo. Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria del CEI

Ilustración 1 Certificado de Aceptación del Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga