

Valor Diagnóstico del Antígeno Carcinoembrionario, Antígeno Carbohidrato 125 y Proteína Epididimal Humana 4 en el Cáncer de Ovario

Julio César González,¹ Leticia Figueira,¹ Haifah Kuder,² Claudia Mendoza,² Navelys Cordovi,¹ Claudia De la Torre¹

¹Laboratorio de Investigación del Postgrado de la Escuela de Bioanálisis (LIPEB). ²Departamento de Estudios Clínicos. Escuela de Bioanálisis, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Resumen

El antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carbohidrato 125 (CA125) son proteínas segregadas en presencia de tumores, fundamentales en el pronóstico y diagnóstico del cáncer de ovario; tienen la desventaja de elevarse en estadios tardíos y en diversas patologías. Recientemente, se ha descrito un nuevo marcador en el diagnóstico de cáncer de ovario, la proteína epididimal humana-4 (HE4). En el presente estudio se determinó la capacidad diagnóstica de los marcadores, CEA, CA125 y HE4 para cáncer de ovario en una población venezolana. Para ello, se estudiaron 47 pacientes que asistieron a la consulta de Ginecología del Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño (Estado Carabobo, Venezuela). Las pacientes fueron clasificadas de acuerdo al diagnóstico imagenológico de tumor de ovario y resultados de la biopsia, en dos grupos: 29 con diagnóstico de tumor ovárico benigno y 18 con tumor de ovario maligno; 41 mujeres aparentemente sanas fueron empleadas como grupo control. La concentración sérica de los marcadores tumorales se determinó por la técnica de ELISA. Hallazgos: los valores de CA125 y HE4 fueron mayores en las pacientes con tumor ovárico maligno en comparación a las diagnosticadas con tumor ovárico benigno y controles. No se observaron diferencias en las concentraciones séricas de CEA entre las pacientes con tumor de ovario maligno, benigno y control. El AUC-ROC fue estadísticamente significativo para los marcadores CA125 y HE4 (0,896; 0,954 para CA125 y HE4, respectivamente) ($p < 0.01$). La sensibilidad y especificidad de la CA125 y HE4 fue de 89%,64% y 67%,100%, respectivamente. Los resultados indican que tanto el CA125 como el HE4 son marcadores con adecuada capacidad diagnóstica para cáncer de ovario.

PALABRAS CLAVE: Marcadores tumorales, CEA, CA-125, HE4, Cáncer de ovario.

Abstract

DIAGNOSTIC VALUE OF CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN, CARBOHYDRATE 125 ANTIGEN AND HUMAN EPIDIDYMAL PROTEIN-4 IN OVARY CANCER

The carcinoembryonic antigen (CEA) and the carbohydrate antigen 125 (CA125) are proteins secreted in the presence of tumors playing an important role in the prognosis and diagnosis of ovarian cancer, however, they have the disadvantage of rising its levels in the later stages of these pathologies. It was recently described a new marker for ovarian cancer diagnosis, the human epididymal protein-4 (HE4). In this study we evaluated the diagnostic sensitivity and specificity of markers CEA, CA125 and HE4 for ovarian cancer diagnosis in a Venezuelan population. We included 47 female patients attending at the Gynecology Oncology Service of Dr. Miguel Pérez Carreño Hospital (Carabobo State, Venezuela). Patients were classified according to imaging diagnosis and biopsy results of ovarian tumor in two groups: 29 with diagnosis of benign ovarian tumor and 18 with malignant ovarian tumor, also 41 apparently healthy women were used as controls. Serum tumor markers were determined by ELISA. It was found that the values of CA125 and HE4 were higher in patients with malignant ovarian tumor compared to those diagnosed with benign ovarian tumor and control subjects. No differences in serum CEA among patients with malignant tumor, benign ovarian and control subjects were observed. The AUC-ROC was statistically significant for HE4 and CA125 markers (0.896, 0.954 for CA125 and HE4, respectively) ($p < 0.01$). The sensitivity and specificity CA125 and HE4 were 89%,64% and 67%,100%, respectively. The results indicate that both the CA125 and HE4 are good enough markers to diagnose ovarian cancer.

KEY WORDS: Tumor markers, CEA, CA-125, HE4, Ovarian Cancer.

Introducción

El cáncer de ovario representa el tercer tipo de cáncer más frecuente y constituye una de las principales causas de mortalidad por cáncer entre mujeres en Estados Unidos y Europa; cerca de 255.000 nuevos casos de cáncer de ovario son diagnosticados cada año, siendo el séptimo tipo de neoplasia más común en la mujer, ocasionando 140.000 muertes por año.¹

La mayoría de los síntomas son similares a los evidenciados en condiciones que no comprometen la vida y podrían incluir distensión abdominal, dolor o incomodidad pélvica, dolor en la espalda, pérdida del apetito o sensación de llenado rápido, indigestión persistente, náuseas y cambios en los hábitos intestinales o de la vejiga. Como resultado de ello, cerca del 80% de las pacientes con cáncer de ovario son diagnosticadas en estadios avanzados.² Desafortunadamente, la tasa de supervivencia a los 5 años, para pacientes con cáncer de ovario clínicamente avan-

zado es sólo del 15 a 20%, en franco contraste con la tasa de supervivencia superior al 90% para pacientes en estadio I de la enfermedad; por lo tanto, es importante el desarrollo y conocimiento de marcadores séricos para el diagnóstico temprano de cáncer de ovario.^{3,4}

En este sentido, biomarcadores sensibles, no invasivos, que puedan facilitar la detección de la enfermedad y predecir el resultado terapéutico son necesarios para mejorar la tasa de supervivencia y determinar el tratamiento óptimo.⁵

El antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína con un peso molecular de 200.000 daltons, que recibe su nombre porque es posible encontrarlo en el endodermo primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto. Es producido normalmente durante el desarrollo fetal y usualmente no se encuentran valores séricos elevados en adultos sanos. El CEA es considerado un antígeno tumoral no específico, el cual está asociado a una gran variedad de condiciones benignas y malignas, pues se puede elevar en personas fumadoras, o en algunos tipos de cáncer, especialmente el colorectal, y en los cánceres de páncreas, mama, ovario, pulmón y en algunas enfermedades como la pulmonar obstructiva, cirrosis y en la enfermedad de Crohn.^{6,7}

Por su parte, el antígeno carbohidrato 125 (CA125) es el marcador tumoral más empleado para el diagnóstico de cáncer de ovario.⁸ Su determinación en suero puede contribuir al diagnóstico de cáncer de ovario; sin embargo, algunos estudios han sugerido que su contribución podría ser marginal;^{9,10} pues, su poder predictivo está lejos de ser el ideal; ya que se encuentra elevado en aproximadamente el 80% de las mujeres con cáncer de ovario epitelial, pero sólo en el 50% de las mujeres en estadio temprano de la enfermedad.¹¹ La especificidad del CA125 es limitada puesto que puede encontrarse elevada en diversas condiciones ginecológicas y no ginecológicas;¹² por lo que se ha postulado que la sensibilidad y especificidad del CA125 no es lo suficientemente elevada para el cribado de la población y para la detección de cáncer de ovario en estadios tempranos;¹³ de allí la necesidad de la búsqueda de nuevos biomarcadores que ayuden a la discriminación y diagnóstico de cáncer.¹⁴ En este sentido, la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) aprobó recientemente la proteína epididimal humana 4 (HE4) para el diagnóstico de cáncer de ovario, en mujeres con masas ováricas clínicamente detectables.^{2,15} Y en 2011, la FDA aprobó la HE4 y CA125 para ser usadas en conjunto, para estimar el riesgo de cáncer de ovario epitelial en mujeres con masas pélvicas; indicando que ambos marcadores se complementan.^{16,17}

La HE4 es expresada primariamente en tracto respiratorio y reproductivo y sobre-expresado en células de

cáncer ovárico,^{18,19} y se la ha sugerido como un marcador serológico de cáncer de ovario.²⁰

Tanto el CA125 como el HE4 han sido reportados como promotores de crecimiento e invasión del cáncer de ovario epitelial por mecanismos aún no definidos claramente;²¹ por lo tanto, tomando en cuenta la importancia del diagnóstico precoz de cáncer de ovario empleando marcadores no invasivos; en el presente estudio se evaluó la capacidad diagnóstica de los marcadores, CEA, CA125 y HE4 para cáncer de ovario en una población venezolana.

Pacientes y Métodos

Población y muestra

La población estuvo constituida por todas las pacientes que asistieron a la consulta de Ginecología del Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño (Estado Carabobo, Venezuela) durante los meses de agosto 2012 y junio 2013. La muestra se seleccionó de forma intencional y no probabilística e incluyó 47 pacientes femeninas, en edades comprendidas entre los 19 y 79 años de edad.

De acuerdo al diagnóstico imagenológico de tumor de ovario y a los resultados de la biopsia, las pacientes fueron divididas en dos grupos: 29 pacientes con diagnóstico de tumor ovárico benigno y 18 pacientes con tumor de ovario maligno.

Por otra parte, se incluyó un grupo control, conformado por 41 mujeres aparentemente sanas de acuerdo a su historia clínica.

Fueron excluidas del estudio, mujeres embarazadas, con diagnóstico de otros tumores diferentes al ovárico, lupus eritematoso sistémico, sepsis, enfermedades hepáticas y problemas cardíacos, renales y pulmonares severos.

El consentimiento informado escrito fue obtenido de todas las participantes.

Todos los protocolos experimentales fueron revisados y aprobados por el Comité de Bioética del Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño y cumplen con la Declaración de Helsinki para experimentación con seres humanos y sólo se realizó en aquellos sujetos que firmaron el Consentimiento Informado, todo esto en apego a la Ley del Ejercicio de la Medicina y a las Normas de Investigación Clínica del Ministerio del Poder Popular para la Salud y el Desarrollo Social.

Procedimiento Metodológico

Las pacientes fueron citadas a la consulta de Ginecología del Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño (Estado Carabobo, Venezuela) entre las 7 y 8 de la mañana. A cada paciente se le tomó una muestra de sangre periférica previo ayuno de 12 horas, por venopunción antecu-

bital utilizando tubos sin anticoagulante. Posteriormente, fueron centrifugadas a 3.000 rpm durante 15 minutos, reservando el suero, el cual se congeló a -70°C hasta el momento de su procesamiento, para la determinación sérica de los marcadores tumorales CEA, CA-125 y HE4.

Métodos Bioquímicos

La determinación sérica de CEA (BioChek), CA-125 (Diagnostic Automation, Inc) y HE4 (Roche Diagnostics, S.L) se realizó por métodos inmuno-enzimáticos (ELISA), utilizando estuches comerciales.

Análisis estadístico

Los datos fueron expresados como la mediana (primer, tercer cuartil). Se utilizó el análisis de Chi cuadrado y el de Kruskal – Wallis con análisis post hoc para comparar los valores de las variables sujetas a estudio. Los puntos de corte para CEA, CA125, HE4 en mujeres premenopáusicas y HE4 postmenopáusicas fueron de 5 ng/mL, 35 U/mL, 71,8 pM y 85 pM 16, respectivamente. Los casos con nivel del marcador por encima del punto de corte fueron considerados como resultado positivo. Se

determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo (VPN) y positivo (VPP) para cada marcador tumoral. Se obtuvo la curva de la característica operativa del receptor (ROC) y calculó el área bajo la curva (AUC) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%). La prueba de correlación de Spearman se empleó para determinar la relación entre las variables. El análisis de los resultados y la elaboración de los gráficos se realizaron empleando el programa GraphPad Prism versión 5.1. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo.

Resultados

En la **Tabla 1** se muestra las principales características clínicas de las pacientes y controles sanas sujetas a estudio, evidenciándose que se incluyó a 88 mujeres (47 pacientes y 41 mujeres aparentemente sanas). De las pacientes, 18 fueron diagnosticadas con tumor ovárico maligno; por su parte, 29 fueron diagnosticadas con tumor ovárico benigno. La edad de las pacientes fue mayor en las pacientes con tumor ovárico maligno ($p=0,00001$).

Tabla 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS PACIENTES CON TUMOR OVÁRICO MALIGNO Y BENIGNO Y EN MUJERES APARENTEMENTE SANAS

Variables	Mujeres aparentemente sanas	Pacientes con tumor de ovario benigno	Pacientes con tumor de ovario maligno	p
n (%)	41 (46,59)	29 (32,95)	18 (20,45)	--
Mujeres Pre menopáusicas	29	18	2	0,0001*
Mujeres Menopáusicas	12	11	16	
Edad	35 (24 - 46)	38 (32 - 49)	56 (46 - 68)	0,00001#
Peso	56 (54 - 62)	60 (54 - 83)	60 (55 - 71)	0,0867#
Talla	1,60 (1,54 – 1,64)	1,56 (1,52 – 1,63)	1,62 (1,59 – 1,64)	0,1799#

*Análisis Chi cuadrado

#Análisis de Kruskal-Wallis

En la **Tabla 2** se muestra la mediana, primer - tercer cuartil de la concentración sérica de los marcadores tumorales evaluados, evidenciando que los valores de CA125 y HE4 fueron mayores en las pacientes con tumor

ovárico maligno en comparación a las diagnosticadas con tumor ovárico benigno y las mujeres control ($F=42,6$; $p=0,0000$ para CA125; $F=28,1$; $p=0,0000$ para HE4). Asimismo, la concentración sérica de CA125 fue mayor

en las pacientes con tumor ovárico benigno con respecto al control sano ($p=0,0000$), no se observó dicho comportamiento para el HE4. Por su parte, no se observaron

diferencias en las concentraciones séricas de CEA entre las pacientes con tumor de ovario maligno, benigno y control ($F=1,18$; $p=0,3115$).

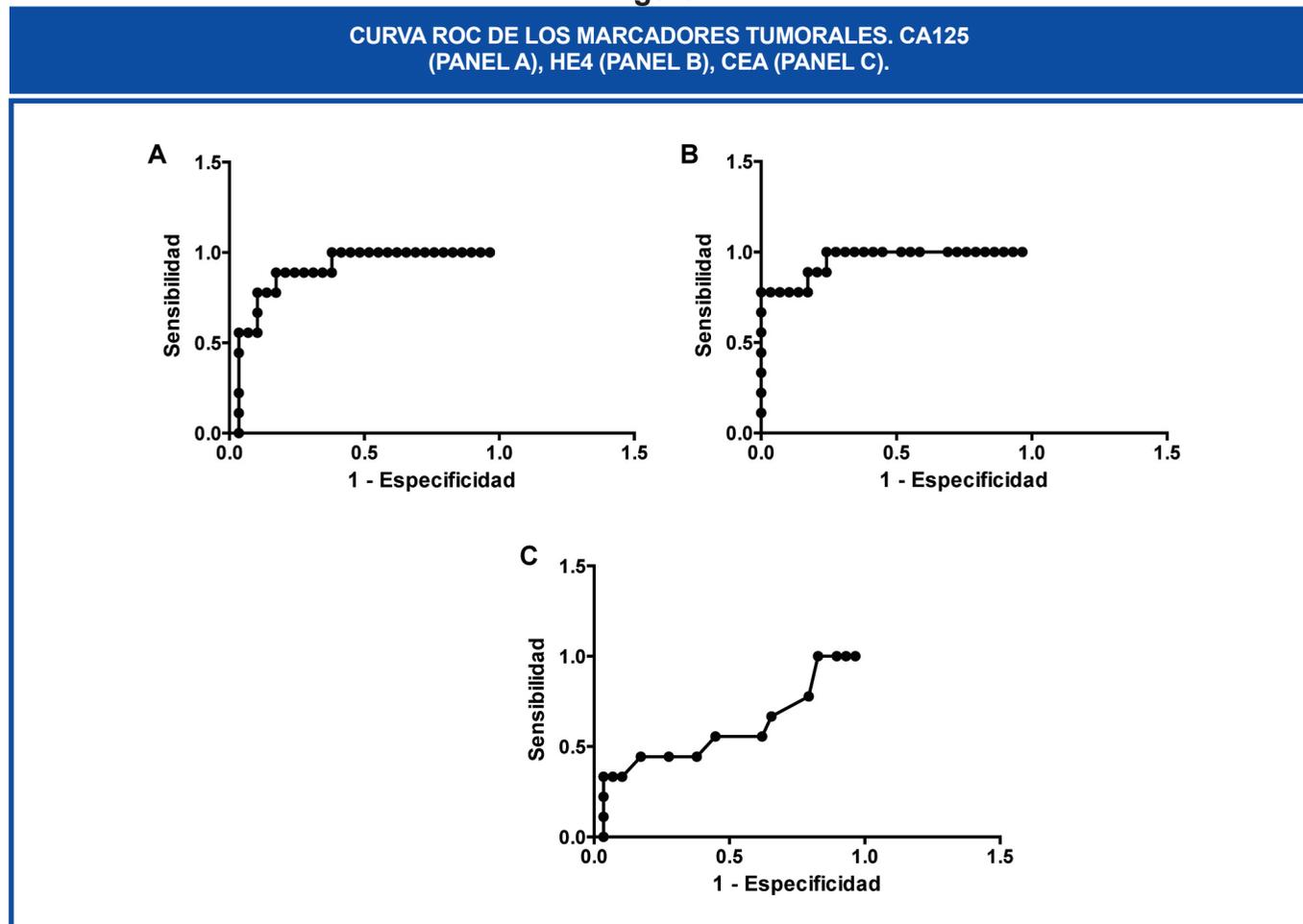
Tabla 2

CONCENTRACIÓN SÉRICA DE LOS MARCADORES TUMORALES, CEA, CA125 Y HE4 EN LAS PACIENTES Y MUJERES CONTROLES SUJETAS A ESTUDIO					
Marcador Tumoral	Mujeres aparentemente sanas	Pacientes con tumor de ovario benigno	Pacientes con tumor de ovario maligno	F	p
CEA (ng/mL)	2,5 (2,2 - 2,8) ^A	2,5 (2,3 - 2,8) ^A	2,6 (2,3 - 9,6) ^A	1,18	0,3115
CA-125 (U/mL)	14,6 (12,1 - 22,3) ^A	22,8 (16,1 - 58,2) ^B	313,9 (184,1 - 367,9) ^C	42,6	0,0000
HE-4 (pM)	26,1 (24,7 - 33,7) ^A	26,6 (24,3 - 33,0) ^A	129,9 (62,7 - 546,9) ^B	28,1	0,0000

En la **Figura 1** se muestran las curvas ROC para los marcadores tumorales estudiados, evidenciándose que el

AUC fue estadísticamente significativo para los marcadores CA125 y HE4. No se observaron diferencias significativas en el AUC del CEA.

Figura 1



Los puntos de corte para el CEA, CA125, y HE4 fueron de 5 ng/mL, 35 U/mL y 85 pM, respectivamente. En base a estos puntos de corte se determinó la sensibilidad, es-

pecificidad, VPP y VPN, así como el AUC -ROC para cada marcador tumoral estudiado en las pacientes (**Tabla 3**).

Tabla 3

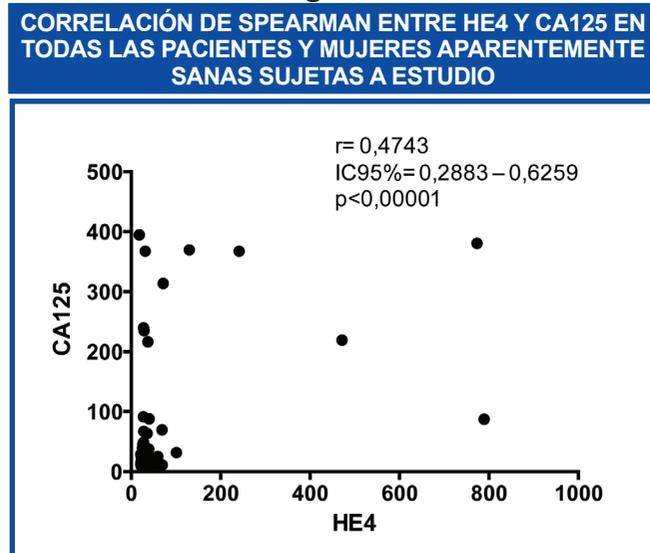
RENDIMIENTO DE LOS MARCADORES TUMORALES EN LOS PACIENTES CON TUMOR OVÁRICO SUJETOS A ESTUDIO							
Marcador Tumoral	Sens (%)	Esp (%)	VPP (%)	VPN (%)	ROC-AUC	IC95% ROC-AUC	p
CA125 (PC 35U/mL)	89	64	59	90	0,8966	0,8043–0,9888	0,00001
CEA (PC 5ng/mL)	33	97	86	70	0,5958	0,4185–0,7731	0,2739
HE4 (PC 85 pM)	67	100	100	83	0,9540	0,9010–1,007	0,00001

Sens: Sensibilidad, Esp: Especificidad, VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; ROC: curva de la característica operativa del receptor. AUC: Área bajo la curva; IC95%: Intervalo de confianza 95%; PC: Punto de corte.

Se encontró una correlación positiva significativa entre las concentraciones séricas de CA125 y HE4 en las mujeres con tumor ovárico benigno, maligno y aparentemente sanas (**Figura 2**). No se observó el mismo comportamiento con los otros marcadores tumorales

ha descrito que la determinación clínica de los marcadores tumorales es útil en muchos procesos, como en el diagnóstico, pronóstico, determinación de la extensión de la enfermedad y la planificación del tratamiento, así como en la detección temprana de la recurrencia de la misma.²²

Figura 2



Discusión

Los marcadores tumorales son sustancias producidas por células cancerosas o por otros tipos de células bajo la influencia de células malignas, y pueden ser detectadas en los fluidos corporales de los pacientes. Se

Diversos requisitos debe cumplir el marcador tumoral ideal, entre ellos estar presente únicamente en las células tumorales, ser específico para el órgano y tipo de tumor, evaluable en el suero de todos los pacientes con el mismo tumor, detectable en el inicio del desarrollo del tumor, sus concentraciones deberían correlacionarse con la carga tumoral y deberían constituir un predictor de la enfermedad en pacientes con el tipo específico de tumor.²³ Hasta ahora, no existe un marcador tumoral que se encuentre presente únicamente en las células tumorales, pues otros factores y condiciones no neoplásicas pueden afectar su concentración en el suero; por lo tanto, las desventajas más importantes de los marcadores tumorales son la inadecuada especificidad para el tipo de cáncer, la producción del marcador en condiciones fisiológicas y en tejidos sanos, y su elevación en condiciones no malignas como en procesos inflamatorios, tumores benignos y enfermedades no malignas.²²⁻²⁴

El cáncer de ovario es el tipo de cáncer más frecuente del aparato genital femenino.²⁵ Su alta frecuencia y pobre pronóstico enfatiza la necesidad de identificar marcadores diagnósticos para el cáncer de ovario.

En el presente estudio se evaluó el papel de tres marcadores tumorales comúnmente empleados en el diag-

nóstico de cáncer de ovario el CEA, CA125 y HE4. Se compararon los niveles séricos de los tres marcadores en los grupos de pacientes con tumor maligno, benigno y en sujetos aparentemente sanos (control), encontrando que los niveles séricos de CA125 y HE4 fueron mayores en las pacientes con tumor ovárico maligno con respecto al grupo control y benigno; asimismo, el CA125 se encontró elevado en pacientes con tumor ovárico benigno con respecto a las pacientes controles, tal y como ha sido reportado en otros estudios;^{2,4} lo cual sugiere que dichos marcadores podrían ser útiles para discriminar a las pacientes con tumor ovárico maligno y benigno, pudiendo por lo tanto tener valor diagnóstico en el cáncer de ovario. En contraste, la concentración sérica de CEA no fue diferente entre los grupos estudiados lo que indica que bajo nuestras condiciones experimentales, el CEA no es un marcador tumoral adecuado para el diagnóstico de cáncer de ovario; pues, el CEA es una proteína oncofetal que ha demostrado encontrarse elevada en pacientes con cáncer colorectal, mama, ovario, pancreático, pulmonar, hepático y endometrial;²⁶ asimismo, el CEA ha sido empleado como un marcador para diferenciar obstrucciones biliares malignas y benignas.²⁷ Sin embargo, se ha demostrado que se eleva en patologías no neoplásicas como bronquitis, gastritis, úlceras duodenales, enfermedades hepáticas, pancreatitis, poliposis colorectal, entre otros.²⁸ La función real que cumple el CEA no ha sido determinada; sin embargo existen múltiples hipótesis, siendo una de las más aceptadas la que plantea al CEA como un agente que bloquea la diferenciación terminal celular permitiendo la potencial proliferación de la célula;²⁹ por lo tanto, en el presente estudio, bajo nuestras condiciones de estudio, se pudo observar que el CEA es un marcador tumoral que no tiene valor diagnóstico en el cáncer de ovario.

El CA125 es el marcador tumoral más estudiado para cáncer de ovario, el cual es conocido por su utilidad diagnóstica y pronóstica, y es el único marcador tumoral recomendado como indicador en el diagnóstico, pronóstico y monitoreo de recurrencia de la enfermedad después de la cirugía y quimioterapia adyuvante;^{30,31} sin embargo, su principal desventaja es la documentada falta de especificidad;^{15,32-36} es por ello que diversos estudios se han enfocado en identificar otros marcadores séricos para cáncer de ovario que tengan un rendimiento diagnóstico superior al CA125.

El HE4 es un marcador tumoral, recientemente aprobado para el diagnóstico y monitoreo de cáncer de ovario. Forma parte de una familia de proteínas de grupo heterogéneo estables al calor y ácido, de función aún no identificada.^{27,37,38} Mediante estudios de inmuno-histoquímica, la expresión de la HE4 ha sido encontrada en epitelio normal del tracto genital de mujeres, y en cáncer de ovario seroso, endometroide y de células claras.¹⁸ El

papel de la HE4 en la carcinogénesis es inconsistente; en este sentido se ha descrito que la transferencia del gen HE4 a líneas celulares de cáncer de ovario promueve de manera significativa la apoptosis celular y podría contribuir a su papel protector en el proceso de progresión del cáncer de ovario.³⁹ De igual manera, se ha descrito que el silenciamiento del gen HE4 detiene la división celular en la fase G0/G1, lo cual está asociado con la inhibición de la proliferación, migración e invasión de las células de cáncer de ovario.⁴⁰ Sin embargo, otros estudios han demostrado la participación de la HE4 en promover el crecimiento del tumor neoplásico, indicando que la expresión de HE4 en células cancerígenas está asociada con mayor adhesión, migración y proliferación, el cual parece ser dependiente de la cascada Receptor del factor de crecimiento epidérmico – proteína quinasa activada por mitógeno (EGFR-MAPK).²¹ En años recientes se han publicado estudios asociados con este marcador⁴¹⁻⁴⁴ y algunos han confirmado la utilidad del marcador HE4 en predecir el éxito de la cirugía citoreductiva.⁴³⁻⁴⁷

La utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en discriminar el cáncer de ovario de condiciones ginecológicas benignas fue verificada en el presente estudio usando el análisis ROC. Los valores AUC resultantes fueron 0,896 para CA125 (IC95% 0,804 – 0,988) y 0,954 para HE4 (IC95% 0,901 – 1,00) ($p < 0.01$); lo cual indica que dichos marcadores son adecuados para el diagnóstico de cáncer de ovario; estos resultados son consistentes con otros estudios.^{2-4,25,27,48-51}

La evidencia ha descrito que las concentraciones séricas de HE4, así como el CA125 se han encontrado elevadas en otras condiciones benignas y malignas ginecológicas y no ginecológicas, como en el cáncer de mama, pancreático y endometrial, lo cual implica que tanto el HE4 y CA125 no son específicos para el cáncer de ovario.⁵² Nuestros resultados confirman la alta especificidad y sensibilidad del HE4 y CA125, respectivamente, en el diagnóstico de cáncer de ovario; pues tomando en consideración los puntos de corte señalados previamente para los marcadores tumorales, para determinar la especificidad, sensibilidad, VPP y VPN, se encontró que el CA125 tiene una sensibilidad del 89% frente al HE4 que es del 67%; sin embargo, la especificidad, VPP y AUC del HE4 fue superior al de CA125, 100%; 100%; 0,9540 y 64%; 59%, 0,8966, respectivamente. Evaluando la curva ROC se pudo apreciar que con el punto de corte de 70,2 pM para el HE4 se eleva la sensibilidad a 78% manteniendo la especificidad. Con respecto, al CA125, un punto de corte en 78,5 U/mL mantendría la sensibilidad y elevaría la especificidad a 83%; sin embargo, sería conveniente estudiar un mayor número de pacientes para determinar estos valores como los puntos de corte óptimos en el diagnóstico de cáncer de ovario.

Asimismo, se ha descrito que el incremento de los marcadores tumorales, CA125 y HE4 es más evidente en ciertos tipos histológicos de cáncer de ovario que en otros. En un estudio realizado por Kristjansdottir y col.,⁵¹ encontraron que los marcadores HE4 y CA125 han demostrado tener capacidad para diagnosticar los tipos de tumor de ovario más agresivos (tipo II: como el seroso de alto grado, endometroide de alto grado y el carcinoma indiferenciado), pero tienen una pobre capacidad diagnóstica en tumores de ovario de crecimiento lento (tipo II: como seroso de bajo grado, endometroide de bajo grado, células claras, mucinoso y carcinoma transicional), indicando la necesidad de marcadores tumorales para los subgrupos de cáncer de ovario; de hecho, la evidencia sugiere que el HE4 se expresa fuertemente en el cáncer de ovario papilar seroso, células claras y en carcinoma endometroide;¹⁸ en este sentido, Kobel y col.,⁵³ encontraron una variación en la expresión de marcadores tumorales de acuerdo al subtipo de cáncer de ovario. Por lo tanto, los falsos negativos del HE4 en las pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario, pudieran ser debido al subtipo histológico de cáncer de ovario, por lo que sería adecuado determinar los subtipos de cáncer de ovario en las pacientes estudiadas.

Por otra parte, en el presente estudio se observó una correlación positiva y significativa entre los marcadores tumorales CA125 y HE4; sin embargo, el grado de correlación no fue tan fuerte ($r=0,47$; $p<0,00001$), tal y como se ha demostrado en otros estudios,⁴ lo cual podría indicar que cada marcador se elevó de manera simultánea o bajo algunas condiciones diferentes, pudiendo apoyar la necesidad de combinar los dos marcadores en el diagnóstico de cáncer de ovario.⁴

En conclusión, se demostró que tanto el CA125 como el HE4 son marcadores con adecuada capacidad diagnóstica para cáncer de ovario, se sugiere que la combinación de ambos marcadores podría mejorar la capacidad diagnóstica; por su parte, el CEA no posee capacidad discriminativa en el cáncer de ovario bajo nuestras condiciones experimentales.

Agradecimientos

Agradecemos al Médico Rodolfo Pérez y a todo el personal del Hospital Oncológico Dr. Miguel Pérez Carreño por la colaboración prestada. Y al Laboratorio de Referencia Julio González por el financiamiento y procesamiento de los marcadores tumorales.

Referencias

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61:69-90.

2. Pitta D, Sarian L, Barreta A, Campos E, de Angelo L, Dias A, Campbell L, Derchain S. Symptoms, CA125 and HE4 for the preoperative prediction of ovarian malignancy in Brazilian women with ovarian masses. *BMC Cancer* 2013;13:423-434.
3. Jiang W, Huang R, Duan C, Fu L, Xi Y, Yang Y, Yang W, Yang D, Yang D, Huang R. Identification of Five Serum Protein Markers for Detection of Ovarian Cancer by Antibody Arrays. *PLoS ONE* 2013;8:e76795.
4. Hamed E, Ahmed H, Sedeek O, Mohammed A, Abd-Alla A, Ghaffar H. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagnostic Pathology* 2013;8:11-19.
5. Zheng H, Zhang L, Zhao Y, Yang D, Song F, Wen Y, Hao Q, Hu Z, Zhang W, Chen K. Plasma miRNAs as Diagnostic and Prognostic Biomarkers for Ovarian Cancer. *PloSOne* 2013;8:e77853- e77862.
6. López J, Hornig A, Molt F, Mariángel P, Avendaño R. Antígeno carcinoembrionario preoperatorio y riesgo de metástasis en el cáncer colorectal. *Cuad. Cir.* 2005;19: 22-26.
7. Martin E. CEA clinical and historical aspects. *Cancer* 1976;37:62-81.
8. Suh KS, Park SW, Castro A, Patel H, Blake P, et al. Ovarian cancer biomarkers for molecular biosensors and translational medicine. *Expert Rev Mol Diagn* 2010;10: 1069-1083.
9. Van-Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van-Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van-Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1706-1714.
10. Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, Scholler N, Bergan L, Drescher CW, Paley P, Urban N. Combining a symptoms index with CA125 to improve detection of ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:484-489.
11. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. Potential markers that complement expression of CA125 in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;99:267-277.
12. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-123.
13. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. A randomized study of screening for ovarian cancer: a multicenter study in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:414-420.
14. Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, Yu L, Chen M. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012;12:258.
15. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ. 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. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:e1-6.
16. Partheen K, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *J Gynecol Oncol* 2011;22:244-252.
 17. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.
 18. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-853.
 19. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al: Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
 20. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta* 2011;412:1447-1453.
 21. Lu R, Sun X, Xiao R, Zhou L, Gao X, Guo L: Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun* 2012;419:274-280.
 22. Novaković S. Tumor markers in clinical oncology. *Radiol Oncol* 2004;38:73-83.
 23. Rubin P, ed. *Clinical oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*, 7th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993:791.
 24. Malkin A. Tumor markers. In: Tannock IF, Hill RP, eds. *The basic science of oncology*. New York: Mc Graw-Hill, 1992:196-206.
 25. Cruickshank D, Lewis P, McAllister E, Kaye S. An independent evaluation of the potential clinical usefulness of proposed CA-125 indices previously shown to be of prognostic significance in epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1992;65:597-600.
 26. Ballesta AM, Molina R, Filella X, Jo J, Gimenez N. Carcinoembryonic antigen in staging and followup of patients with solid tumors. *Tumour Biol* 1995;16:32-41.
 27. Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Menkiszak J, Sompolska-Rzechuła A, Tołoczko-Grabarek A, Rzepka-Górska I. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research* 2014;7:62-74.
 28. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1996;104:66-74.
 29. Eidelman FJ, Fuks A. Human CEA, an intracellular adhesion molecule, blocks fusion and differentiation of rat myoblast. *J Cell Biol*. 1993;123:467-475.
 30. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman U-H, et al. National academy of clinical biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-e79.
 31. Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003;21:200-205.
 32. Tiffen J, Mahon S. Ovarian cancer screening: are there any options? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2005;9:369-372.
 33. Cheng Y, Liu C, Zhang N, Wang S, Zhang Z. Proteomics analysis for finding serum markers of ovarian cancer. *Biomed Res Int*. 2014:179040.
 34. Lowe KA, Shah C, Wallace E, Anderson G, Paley P et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2480-2487.
 35. Badgwell D, Bast RC. Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers* 2007;23:397-410.
 36. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteom* 2004;3:355-366.
 37. Bingle L, Cross SS, High AS, Wallace WA, Rassl D, Yuan G, Hellstrom I, Campos MA, Bingle CD, WFDC2 (HE4). A potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung. *Respir Res* 2006;1186.
 38. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002;21:2768-2777.
 39. Gao L, Cheng HY, Dong L, Ye X, Liu YN, Chang XH, Cheng YX, Chen J, Ma RQ, Cui H. The role of HE4 in ovarian cancer: inhibiting tumour cell proliferation and metastasis. *J Int Med Res* 2011;39:1645-1660.
 40. Zou S, Chang X, Ye X, Cheng HY, Cheng YX, Tang ZJ, Zhang ZJ, Gao L, Chen XH, Cui H. Effect of human epididymis protein 4 gene silencing on the malignant phenotype in ovarian cancer. *Chin Med J* 2011;124:3133-3140.
 41. Steffensen KD, Waldstrom M, Brandslund I, Petzold M, Jacobsen A. The prognostic and predictive value of combined HE4 and CA125 in ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1474-1482.
 42. Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Menkiszak J, Sompolska Rzechuła A, Strojna A, Byra E, Tołoczko-Grabarek A, Rzepka-Górska I. Preoperative diagnostic performance of ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) in relation to etiopathogenesis of epithelial ovarian tumors. *J Mol Biomark Diagn* 2013;S4003.
 43. Kalpotharacos G, Ascitto C, Henic E, Casslen B, Borgfeldt C. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ov Res* 2012; 5:20.
 44. Chudecka-Głaz A, Rzepka-Górska I, Wojciechowska

- I. Human epididymal protein 4 (HE4) is a novel biomarker and promising prognostic factor in ovarian cancer patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2012;33:382-390.
45. Yang Z, Luo Z, Zhao B, Zhang W, Zhang J, Li Z. Diagnosis and preoperative value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett* 2013;6:28-34.
46. Braicu EI, Fotopoulou C, Van Gorp T, Richter R, Cherkov R, Hall C, Butz H, Castillo-Tong DC, Mahner S, Zeillinger R, Concin N, Vergote I, Sehouli J. Preoperative HE4 expression in plasma predicts surgical outcome in primary ovarian cancer patients. Results from the OVCA study. *Gynecol Oncol* 2013;128:245-251.
47. Angioli R, Plotti F, Capriglione E, Aloisi A, Montera R, Luvero D, Miranda A, Cafà EV, Damiani P, Benedetti-Panici P: Can the preoperative HE 4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 2013;128:579-583.
48. Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9:555-566.
49. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *Clin Lab Anal* 2009;23:331-335.
50. Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br J Cancer* 2011;104:863-870.
51. Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, Sundfeldt K. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 2013;131:52-58.
52. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem* 2011;44: 884-888.
53. Kobel M, Kalloger SE, Boyd N, et al. Ovarian carcinoma subtypes are different diseases: implications for biomarker studies. *PLoS Med* 2008;5:e232.