

MARCADORES TUMORALES PARA CÁNCER DE OVARIO

Fuente: <https://laboratoriosanjose.com>

Algunos cánceres de las células germinales pueden ocasionar niveles sanguíneos elevados de los marcadores tumorales de la gonadotropina coriónica humana (HCG) y/o de la alfafetoproteína (AFP) y/o lactato deshidrogenasa (LDH)

- El **CA-125** se encuentra elevado en la mayoría (90%) de las mujeres con cáncer epitelial ovárico avanzado. Los niveles de CA125 correlacionan bien con el volumen tumoral y estadío. Sin embargo, este marcador no tiene alta sensibilidad en la detección precoz (estadíos I y II). Su especificidad es baja porque se puede elevar en algunos otros desórdenes ginecológicos (endometriosis, la miomatosis y la enfermedad pélvica inflamatoria). Está aprobado por FDA para el monitoreo de la respuesta al tratamiento del cáncer endotelial ovárico.
- **HE4 (Human Epididymis Protein 4)** es un nuevo marcador, complementario al CA125 en el diagnóstico de tumores de ovario. HE4 es una glicoproteína que se sobreexpresa en el carcinoma epitelial de ovario pero no en condiciones benignas como embarazo, endometriosis, quistes benignos de ovario, entre otras. Utilizado como marcador único posee mayor sensibilidad y especificidad que el CA125, pero la mayor utilidad radica en la medición simultánea de **ambos antígenos CA 125+HE4**, ya que la **sensibilidad y especificidad** al momento del diagnóstico es superior cuando se los compara con cada uno de ellos por separado.



Se han estudiado múltiples marcadores, pero ha quedado demostrado que la combinación de CA125+HE4, aumenta significativamente la sensibilidad para la determinación del riesgo de malignidad en pacientes que presentan un quiste ovárico o masa pélvica. Esto ayuda a determinar cuál es el tratamiento idóneo, direccionándose rápidamente a las pacientes de alto riesgo al especialista ginecólogo oncólogo. La determinación del riesgo de malignidad permite además, que a la hora de la cirugía se tomen cuidados diferentes, por ejemplo se realiza una evaluación exhaustiva de todo el contenido del peritoneo pélvico y abdominal, lavados, histerectomía abdominal total, múltiples biopsias del peritoneo para ver si existen metástasis y evaluación de los ganglios linfáticos. Los pacientes sometidos a estos cuidados específicos antes y durante la cirugía aumentan las tasas de supervivencia.

ROMA (ALGORITMO DEL RIESGO DE MALIGNIDAD OVÁRICA)

El **algoritmo del riesgo de malignidad ovárica ROMA** (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), permite clasificar a las pacientes en la categoría de **alto o bajo riesgo** de detectar cáncer de ovario durante la cirugía de la masa ovárica. Es un cálculo matemático que utiliza:

- Los valores séricos de CA-125 y HE4 (U/ml)
- La edad de la mujer
- El estatus menstrual (PRE/POSTMENOPAUSICO)

Se utilizan los siguientes puntos de corte:

Premenopáusica:

Valor ROMA $\geq 7,4\%$ Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA $< 7,4\%$ Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Postmenopáusica:

Valor ROMA $\geq 25,3\%$ Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA $< 25,3\%$ Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.



APROBADO POR FDA Y CE

La **FDA (Food and Drug Administration de US)** y la **CE de Europa** autorizan el uso de **CA-125+HE4** con el algoritmo de malignidad ovárica (**ROMA**) para estimar el riesgo de cáncer de ovario

en mujeres con una masa pélvica, ya que mejora significativamente la capacidad para identificar a las mujeres pre y post menopáusicas que se encuentran en alta o baja probabilidad de cáncer de ovario cuando se presentan con un quiste ovárico o masa.

La combinación de pruebas de sangre y el algoritmo ROMA fueron desarrollados a través de la investigación de un equipo dirigido por Richard G. Moore, MD, oncólogo ginecológico del programa de Oncología de la Mujer en el Hospital de Mujeres y Neonatos de Rhode Island, US y director del Centro de Biomarcadores y Tecnologías Emergentes, autor de dos estudios multicéntricos que investigaban el uso de HE4 y CA 125 y ROMA. El algoritmo ROMA HE4 CA125 resultó ser muy preciso en la asignación de pacientes a grupos de riesgo, con 95% de los cánceres ováricos epiteliales correctamente clasificados como de alto riesgo.

Existen numerosas publicaciones que validan el funcionamiento del índice ROMA en poblaciones tan diversas como Coreanas, Chinas, Italianas, Holandesa y Americanas. En general, en el grupo post-menopáusico, ROMA tiene una sensibilidad de 92,3%, una especificidad de 76,0%, y un valor predictivo negativo (NPV) de 97,4%. Observando al grupo pre-menopáusico, ROMA tiene una sensibilidad de 100%, una especificidad de 74,2%, y un NPV de 100%.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON CÁNCER OVÁRICO EPITELIAL

Otra utilidad del índice ROMA radica en que mejora el seguimiento de los pacientes, ya que HE4 aumenta en las **recurrencias** pero permanece disminuido en el 75% de los que no tienen progresión. Por lo tanto la medición simultánea previa a los ciclos de tratamiento es útil para conocer el estado y la respuesta del paciente. Ayuda a determinar de manera más temprana la recurrencia del tumor.

CONCLUSIÓN

Mundialmente, el cáncer de ovario se encuentra en el 12º lugar, su tasa de mortalidad es muy alta, por lo que, los pacientes diagnosticados en su etapa inicial tienen mayor tasa de recuperación y sobrevida.

CA125 + HE4 = ROMA

Las determinaciones de **CA-125+HE4** y el **Índice ROMA** están dentro de los marcadores tumorales que ofrecen los Laboratorios San José y pone al servicio de los pacientes. El método utilizado es un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA), ROCHE. El uso combinado de estos marcadores **CA- 125+HE4** y el **índice ROMA**:

- Permite ESTRATIFICAR el riesgo de hallar cáncer epitelial de ovario en mujeres que se presentan con una masa pélvica distinguiéndolo de procesos benignos.
- Permite detectar la enfermedad en estadios tempranos, con posibilidad de instaurar la terapéutica correspondiente a tiempo y aumentar la supervivencia del paciente.
- Otra utilidad radica en que el uso combinado también mejora el seguimiento de los pacientes ya que el HE4 aumenta en las recurrencias pero permanece disminuido en los que no tienen progresión.

Niveles incrementados de ROMA están asociados a menor supervivencia global y libre de enfermedad así como menor sensibilidad al platino.

El índice ROMA debe ser calculado utilizando la determinación del CA125 y HE4 con el mismo instrumento. El seguimiento y comparación de los niveles debe realizarse con resultados realizados en el mismo laboratorio.

ALGORITMO ROMA Y CÁNCER DE OVARIO

Fuente: <http://www.laboratorioperezortega.mx>

En México, el cáncer de ovario en todos los grupos de edad, representa alrededor de 5% de los diagnósticos de cáncer y el 21% de los cánceres ginecológicos (i). La presencia de los genes BRCA1 y BRCA2 aumentan el riesgo de padecer la enfermedad en 60% y 27% respectivamente (ii). Otros factores de riesgo son historia familiar, etnicidad judía, aumento de peso, altura, hormonas esteroides, principalmente estrógenos y progesterona. Los estrógenos favorecen la transformación neoplásica en el epitelio superficial del ovario, mientras que los niveles elevados de progesterona parecen proteger contra el desarrollo de cáncer de ovario. El diagnóstico de masas anéxiales se basa en el examen físico, ecografía y evaluación de marcadores en el suero. Algunos autores cuestionan la utilidad de la ecografía debido a su subjetividad y la dependencia de la experiencia del ecografista, en particular en mujeres con volumen de ovario normal (iii), con esto en mente, la ecografía transvaginal anual, efectuada por expertos, ha mostrado ser de mucha utilidad en mujeres en el estudio de masas anéxiales (iv). Para la interpretación de CA125, cuando se mide en forma aislada, hay que tener en cuenta de que su expresión se ha reportado elevada en 85% de carcinoma de ovario seroso, en 65 % endometrial, en 40 % de células claras, 36% no-diferenciado, en 12% mucinoso y en 20 % de carcinomas de ovario se encuentra dentro de límites normales (iii). También se puede observar aumentado en algunos casos de endometriosis, miomas, cirrosis hepática, embarazo y en mujeres sanas. HE4 es una proteína de 11 kDa, es un precursor de la proteína secretora del epidídimo E4, y se sobre-expresa en cáncer de ovario, pero no en tejido normal. Cuando el HE4 se mide solo, se encuentra elevado en más de la mitad de los tumores ováricos que no expresan CA125, tiene una sensibilidad de 72.9%, y especificidad de 95% (v). Cuando se mide CA125 en combinación con otros parámetros, hay dos algoritmos importantes, uno el RMI (Risk of Malignancy Index (RMI)), otro el Algoritmo ROMA. El RMI se calcula mediante $RMI = U \times M \times CA125$, donde: U = imagen de ultrasonido (Se califica con 1 punto por cada una de las características: multilocular, tumor bilateral, ascitis, y metástasis intra-abdominal); U = 0 (0 puntos), U = 1 (1 punto), U = 3 (2-5 puntos). M = estado de la menopausia; M = 1 (antes de la menopausia), M = 3 (posmenopausia), y CA125 = concentración CA125 en suero (U / ml). Valores de $RMI > 200$ califican a los pacientes en el grupo de alto riesgo de malignidad. Tiene una sensibilidad de 78% y especificidad de 87% [iii]. RMI se ha convertido en una herramienta de diagnóstico práctico, que todavía se utiliza en el diagnóstico de tumores de ovario. El algoritmo ROMA ha sido desarrollado por Moore et al. (vi),

éste algoritmo emplea las concentraciones de CA125 y de HE4, en dos grupos de pacientes, pre-menopáusicas y post-menopáusicas. La sensibilidad diagnóstica es de 88.9% en pre-menopausia y 94.6 en post-menopausia. La especificidad es de 75% para el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario. El algoritmo ROMA en varios estudios ha mostrado ser uno de los mejores predictores de una masa ovárica maligna. Tiene sensibilidad y especificidad altas (vii, viii).

Referencias

- i Rivas-Corchado LM, González-Geroniz M, Hernández-Herrera RJ. Perfil epidemiológico del cáncer de ovario. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79(9):558- 564
- ii Sloots K, Ausems MGEM, de Haan HH. Ovarian cancer in BRCA-positive women: vigilance is mandatory despite screening programs. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;101:196-198
- iii Nowak M, Janas Ł, Stachowiak G, Stetkiewicz T, Wilczyński JR. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(4):254-9.
- iv van Nagell JR Jr¹, DePriest PD, Ueland FR, DeSimone CP, Cooper AL, McDonald JM, Pavlik EJ, Kryscio RJ. Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography: findings of 25,000 women screened. *Cancer*. 2007;109(9):1887-96.
- v Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008;108(2):402-8.
- vi Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, Gajewski W, Kurman R, Bast RC Jr, Skates SJ. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40-6.
- vii Moore RG, Miller MC, DiSilvestro P, Landrum LM, Gajewski W, Ball JJ, Skates SJ. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):280-8.
- viii Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, Tognon G, Bignotti E, Tassi RA, Odicino F, Caimi L, Sartori E, Santin AD, Pecorelli S, Ravaggi A. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(12):2496-506.