

Utilidad clínica del algoritmo de malignidad ovárica en el diagnóstico del cáncer de ovario

Clinical usefulness of the ovarian malignancy algorithm for diagnosing ovarian cancer

Belén de la Caridad Santiesteban Rodríguez^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-4616-7020>

Raúl Javier Pizarro Hechavarría² <http://orcid.org/0000-0003-3586-3968>

Frank Miguel Hernández Velázquez¹ <https://orcid.org/0000-0002-8769-752X>

Virgen Leticia Pupo Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0003-1031-994X>

Dayana María Fernández Sarmiento¹ <https://orcid.org/0000-0002-9786-7342>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Facultad de Ciencias Médicas “Mariana Grajales Coello”. Holguín, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Holguín, Policlínico Docente “Alex Urquiola Marrero”. Holguín, Cuba.

*Autora para la correspondencia: belensantiesteban4@gmail.com

RESUMEN

Introducción: El cáncer de ovario es la tercera neoplasia ginecológica más común y es la de peor pronóstico. Menos del 50 % de las pacientes sobreviven más de cinco años y el 75 % se diagnostican cuando la enfermedad se encuentra en estadios avanzados.

Objetivo: Describir la utilidad clínica del algoritmo de malignidad ovárica en el diagnóstico del cáncer de ovario.

Métodos: Se efectuó una revisión bibliográfica durante el período comprendido desde abril de 2021 hasta junio de 2021. Se realizó una búsqueda de artículos en inglés y español en la base de datos de PubMed y SciELO.

Desarrollo: El uso de los marcadores tumorales CA-125 + HE4 posibilita 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 posmenopáusicas que se encuentran en alta o baja probabilidad de cáncer de ovario.

Conclusiones: Este algoritmo es uno de los mejores predictores para el diagnóstico del cáncer de ovario y para diferenciarlo de masas pélvicas benignas. Es importante destacar que este no tiene por objetivo reemplazar los procedimientos diagnósticos complementarios.

Palabras clave: neoplasias ováricas; biomarcadores; diagnóstico.

ABSTRACT

Introduction: Ovarian cancer is the third most common gynecologic malignancy and has the worst prognosis. Less than 50 % of patients survive more than five years and 75 % are diagnosed when the disease is in advanced stages.

Objective: To describe the clinical usefulness of the ovarian malignancy algorithm in the diagnosis of ovarian cancer.

Methods: A literature review was carried out during the period from April 2021 to June 2021. A search of articles in English and Spanish was carried out in the *PubMed* and *SciELO* databases.

Development: The use of the tumor markers CA 125 and HE4 allows to estimate the risk of ovarian cancer in women with a pelvic mass, since it significantly improves the capability to identify pre- and postmenopausal women with high or low probability of ovarian cancer.

Conclusions: This algorithm is one of the best predictors for diagnosing ovarian cancer and for differentiating it from benign pelvic masses. It is important to note that such algorithm does not intend to replace complementary diagnostic procedures.

Keywords: ovarian neoplasms; biomarkers; diagnosis.

Recibido: 02/10/2021

Aceptado: 08/12/2021

Introducción

La tercera neoplasia ginecológica más común es el cáncer de ovario, y es la de peor pronóstico, siendo tres veces más letal que el cáncer de mama. Menos de la mitad de los pacientes sobreviven más de 5 años y más del 75 % de las mujeres se diagnostican cuando la enfermedad se encuentra en una etapa avanzada. Es frecuente el diagnóstico en estadios III y IV, localizados, donde la supervivencia relativa a 5 años alcanza un 92,3 % y hasta un 50 % de los casos son detectados con enfermedad distante, disminuyendo esta supervivencia a 29,2 %.⁽¹⁾

La alta mortalidad de este tipo de cáncer se debe a un crecimiento asintomático del tumor; los síntomas, usualmente inespecíficos, suelen presentarse en etapas avanzadas, siendo los más comunes: dolor de espalda, fatiga, distensión abdominal, constipación o síntomas urinarios que se presentan al menos 3 meses antes del diagnóstico.⁽¹⁾

Por otro lado; un aumento en la población y en la prevalencia de factores de riesgo tales como disminución en la cantidad de embarazos y en el período de lactancia, y aumento en la ligadura de trompas uterinas como forma de anticoncepción, han resultado en un incremento de este tipo de cáncer.⁽¹⁾

En Norteamérica y Europa, el cáncer de ovario alcanza su máxima incidencia, mientras que en Asia y África Subsahariana esta es menor. En Estados Unidos es el más agresivo, se ubica como la quinta causa de muerte por cáncer entre las mujeres. La edad promedio de diagnóstico es de 65 años, con una tasa de supervivencia a 5 años inferior a 10 % para estadio IV.⁽²⁾

Presenta una incidencia de 9,2 en Latinoamérica y una tasa de mortalidad de 7,3 por 100 000 mujeres, a diferencia de Estados Unidos con 12,6 y 8,8, respectivamente. En Colombia cada año ocurren alrededor de 2 092 casos y mueren 1154 mujeres entre los 30 y 84 años por cáncer de ovario.⁽²⁾

En Cuba en el año 2020 hubo una incidencia de 879 pacientes con cáncer de ovario lo que representa una tasa 10,3 %. En la provincia Holguín existieron un total de 200 casos con esta neoplasia. A pesar de los avances en medicina, en las últimas

décadas la sobrevida a 5 años en pacientes diagnosticadas con cáncer epitelial avanzado, se ha visto levemente afectada.^(3,4)

Con el afán de mejorar el pronóstico de la enfermedad, se han implementado estrategias que favorezcan la detección temprana. En la actualidad los estudios se centran principalmente en el marcador tumoral CA-125 (antígeno carbohidratado) y en diversos estudios de imagen, cuyo principal objetivo consiste en ayudar a diferenciar entre lesiones benignas o malignas, y favorecer el diagnóstico oportuno de estas.⁽⁴⁾

Los avances en tecnologías, como la genómica, oncoproteómica, bioinformática y nanotecnología, facilitan el descubrimiento de numerosos biomarcadores y a ser probados de manera prospectiva en la clínica. La introducción del HE4 (proteína epididimal humana) como marcador único presenta mayor sensibilidad y especificidad que el CA-125, pero el verdadero valor radica en el uso simultáneo de ambos.⁽⁵⁾

El algoritmo de Evaluación de Riesgo de Malignidad Ovárica (ROMA, por sus siglas en inglés) fue desarrollado por *Moore* y otros en el año 2009. Este emplea las concentraciones de CA-125 y de HE4 en dos grupos de pacientes: premenopáusicas y posmenopáusicas.⁽⁶⁾

Su empleo radica en que mejoran el seguimiento de los pacientes, por lo tanto la medición simultánea previa a los ciclos de tratamiento es útil para conocer el estado y la respuesta del paciente.⁽⁶⁾

Debido a la prevalencia del cáncer de ovario a nivel mundial y al número de muertos que este ocasiona, es necesario el empleo de todas las herramientas para un diagnóstico precoz, un tratamiento oportuno y un pronóstico favorable.

Por todo lo anteriormente planteado el objetivo de la investigación fue describir la utilidad clínica del algoritmo de malignidad ovárica en el diagnóstico del cáncer de ovario.

Métodos

Se efectuó una revisión bibliográfica durante el período comprendido desde abril de 2021 hasta junio de 2021. Se realizó una búsqueda de artículos en inglés y

español en la base de datos de PubMed y SciELO con los descriptores: "biomarkers" "diagnosis" "ovarian neoplasms" combinadas mediante los operadores lógicos: "and" y "or". De un total de 30 artículos se seleccionaron 26 para la confección del artículo.

Las publicaciones encontradas se sometieron a los criterios de inclusión de la revisión: pertinencia con la temática del estudio, que describieran el algoritmo ROMA, ser novedosas, haber sido publicadas entre 2015 y 2021 con predominio de los últimos cinco años; ser artículos de revisión, originales, presentaciones de casos o tesis y tener disponibilidad de texto completo. Se excluyeron aquellas publicaciones previas al año 2015, que no abordaran el algoritmo ROMA directamente y las cartas al editor, artículos editoriales y comentarios breves.

De los artículos seleccionados se evaluaron inicialmente títulos y resúmenes. Aquellos en los que el resumen no arrojó información suficiente para su selección se les realizaron la lectura del texto completo. De los 39 elementos encontrados, 24 (61,5 %) cumplieron con estos criterios. Además se emplearon dos libros por la importancia de la información contenida.

Desarrollo

El uso de CA-125+HE4 (algoritmo ROMA) nos ayuda a 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 posmenopáusicas que se encuentran en alta o baja probabilidad de cáncer de ovario.⁽⁶⁾ A continuación se expone una revisión de la evidencia científica de aspectos prácticos de los marcadores tumorales CA-125 y HE4.

Marcador Tumoral CA-125

Es un determinante antigénico en una glicoproteína de alto peso molecular que puede ser producida por diferentes estructuras como los mesotelios, pleura, peritoneo y pericardio, trompa de Falopio, endocérvix y fondo vaginal reconocido por un anticuerpo monoclonal que se planteó el uso de una línea celular de cáncer de ovario como un inmunógeno.⁽⁷⁾

En pacientes con cáncer de ovario, se pueden encontrar elevados los niveles séricos de CA-125, pero su elevación en el suero también puede estar asociada con otros tumores malignos y benignos así como otros estados patológicos y fisiológicos, como el embarazo, la endometriosis y la menstruación.⁽⁷⁾

A pesar de las limitaciones de sensibilidad y especificidad del CA-125 es de valor clínico en el diagnóstico preoperatorio y en el seguimiento de tumores malignos de ovario y es de valor pronóstico en pacientes que tenían valores elevados antes de la cirugía.⁽⁷⁾

Distribución del marcador CA-125 en los tejidos

Estudios recientes realizados con técnicas inmunohistoquímicas con el anticuerpo CA-125 mostraron que este se encontraba presente en tejidos de adultos sanos derivados del epitelio celómico. El marcador se ha detectado en el epitelio renal, pulmón, estómago, vejiga, páncreas y colon.^(4,5,6,7,8)

Aunque estudios preliminares no encontraron en tejido ovárico fetal o adulto CA-125, otros más recientes sí lo han demostrado, como originariamente Bast lo describió en el suero de aparentemente hombres y mujeres sanos. Claramente tiene una amplia distribución en múltiples tejidos y carece de especificidad.^(9,10)

Factores que influyen sobre el marcador CA-125

Existen numerosos factores que influyen en los niveles de este en pacientes sanas:⁽⁷⁾

- Edad: Las pacientes sanas premenopáusicas tienen niveles más altos que las posmenopáusicas.
- Ciclo menstrual: Los niveles de CA-125 pueden fluctuar a lo largo del ciclo menstrual, siendo mayores durante la menstruación.
- Embarazo: Este puede aumentar durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, por la decidualización del endometrio.
- Raza: Las mujeres posmenopáusicas sanas caucásicas tienen niveles mayores de CA-125 comparados con las asiáticas o las mujeres africanas.
- Tabaco: Algunos estudios refieren que el tabaco disminuye los niveles de este, otros difieren de tal aseveración.
- Consumo de cafeína: Disminuye los niveles de CA-125.

CA-125 y patología benigna

Existe multitud de patologías benignas, ginecológicas o no, que puede elevar los niveles de CA-125. Se incluye endometriosis, miomas uterinos, salpingitis aguda o crónica, enfermedad inflamatoria pélvica, y Síndrome de Meigs entre las benignas que se asocian con incremento de niveles del marcador.⁽⁸⁾

Entre las patologías benignas no ginecológicas se incluyen la cirrosis hepática, hepatitis, pancreatitis crónica y patología pleural o pulmonar. Cualquier enfermedad que produzca ascitis o inflamación del peritoneo, pericardio o pleura, también puede elevarlo.⁽⁸⁾

CA-125 y tumores asociados

Javadi y otros, en su artículo original, encontraron el CA-125 elevado con cifras mayores que 35 U/mL en el 82 % de las pacientes con cáncer de ovario. Otros estudios han demostrado que esta elevación varía en función del estadio, siendo menor en estadios iniciales. Este se incrementa solo en un 50 % de los estadios de los tumores epiteliales ováricos, y presenta su máxima sensibilidad con los carcinomas serosos.^(8,9,10)

Posteriormente, *Javadi* y *Yanaranop* reportaron de manera conjunta información de 15 estudios diferentes, que mostraron que el CA125 se encontraba elevado en más de 35 U/mL, en 50 % de los pacientes con estadio I, 90 % en estadio II, 92 % en estadio III y 94 % en estadio IV. Además, la elevación mayor a 35 U/mL fue encontrada en un 80 % de los pacientes con histología de tipo serosa, 69 % de tipo mucinoso, 75 % de tipo endometriode, 78 % en tipo de células claras y 88 % en pacientes con histología de tipo indiferenciado.^(8,9,10,11)

En la mayoría de los adenocarcinomas no ováricos: mama, colon, páncreas, pulmón, endometrio, cervix, trompa de Falopio, especialmente si hay metástasis a distancia, los niveles de CA-125 se elevan también.⁽⁷⁾

En la actualidad, es el marcador tumoral recomendado tanto en la Oncoguía SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) del Cáncer Epitelial de Ovario 2014 como en las guías de la Red Nacional Integral del Cáncer 2015 (NCCN, por sus siglas en inglés) 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.⁽⁷⁾

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.

Marcador Tumoral HE4

Pertenece a la familia de proteínas ácidas séricas nucleares de cuatro enlaces disulfuro las cuales presentan características propias de los inhibidores de la tripsina. El correspondiente gen codifica una proteína de un peso molecular de 13 kD. En su forma glucosilada tiene un peso de entre 20 y 25 kD la cual consta de una monocadenapolipeptídica con dos dominios. Fue identificada por vez primera en el epitelio del epidídimo distal.⁽¹²⁾

Se expresa en bajas dosis en los epitelios de los tejidos respiratorio y reproductor incluyendo el del ovario, la cual fue aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos de EE.UU (FDA, por sus siglas en inglés) como ayuda en el monitoreo de la reaparición y progresión del cáncer ovárico epitelial.⁽¹²⁾ Es el marcador tumoral más sensible para detectar el cáncer ovárico especialmente en la fase I de la enfermedad que es la fase asintomática; y es considerado como un importante marcador precoz de recidivas.

Distribución del marcador HE4 en los tejidos

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, estudios han demostrado su presencia.^(12,13,14)

Entre los tejidos normales, el mayor nivel de HE4 se ha encontrado en la tráquea y en las glándulas salivares. Una pequeña expresión de este se halla en pulmón, próstata, glándula pituitaria, tiroides y riñón.⁽¹²⁾

HE4 y tumores asociados

A inicios de siglo XXI el gen de la proteína HE4, denominado WFDC2, fue hallado sobreexpresado en el cáncer de ovario, principalmente en los carcinomas serosos 93 % y endometrioides 100 %, 50 % de los tumores de células claras pero no en los mucinosos.⁽¹²⁾

Con menor intensidad esta proteína también se ha expresado en mesoteliomas, adenocarcinomas de pulmón en el 25 % de los mismos, de mama, endometrio y endocervix no escamosos en el 33 % de estos, y menos frecuentemente en carcinomas gastrointestinales y urológicos, así como en tumores de células transicionales.⁽¹²⁾

Causas que modifican los niveles de HE4

Se consideran normales concentraciones inferiores a 110 pmol/L. La insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos de HE4, este puede alcanzar concentraciones de hasta 10 veces el límite superior de la normalidad.⁽¹²⁾

Este también puede presentar incrementos moderados en el 30 % de los pacientes con derrame, 4 veces el valor normal, en un 5 % de hepatopatías habitualmente menor 200 pmol/L o hasta en el 10 % de derrames pleurales habitualmente menor 400 pmol/L.⁽¹²⁾

Varios estudios también han encontrado que los niveles de HE4 en pacientes sanas se elevan según aumenta la edad.^(12,13,14) Parece que es la edad y no el status menopáusico la que juega un papel importante en el incremento de los niveles del marcador.

Si bien está descrito, una modesta pero potencialmente importante, variación de los niveles de HE4 en relación con el ciclo menstrual; otro estudio no observa variación significativa de sus concentraciones, lo que sugiere que los niveles del marcador no varían en ninguna fase del ciclo menstrual.⁽¹⁵⁾

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, 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.^(12,13)

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.⁽¹²⁾

Sin embargo, para *Tahmasebi* y otros todas las concentraciones comparadas en el análisis estaban claramente por debajo del límite de normalidad, por lo que la

relevancia clínica de las variaciones durante la menstruación debe ser considerada muy limitada. En este mismo estudio también se explica que los niveles tampoco varían con tratamiento hormonal.⁽¹⁵⁾

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, debe ser aún estudiado el posible efecto de una terapia hormonal sustitutiva en las concentraciones del marcador.⁽¹²⁾

HE4 y embarazo

Estudiado el comportamiento del marcador en las mujeres gestantes, las concentraciones de este no muestran una importante variabilidad entre los trimestres. De hecho, las concentraciones de este no se elevan durante ninguno de los trimestres del embarazo. La mediana de los niveles de HE4 en sangre es significativamente más baja en gestantes que en pacientes premenopáusicas.⁽¹⁵⁾

Por el contrario, los niveles de CA-125 se elevan notablemente durante la gestación. Las elevaciones ocurren predominantemente en el primer trimestre, quizás por su papel en el desarrollo fetal temprano. Los niveles de HE4 más bajos en el embarazo podría ser debido al incremento del aclaramiento renal que está relacionado con la gestación.⁽¹⁵⁾

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 CA-125 pueden producir un incremento de falsos positivos.

HE4 y patología benigna

El HE4 está menos frecuentemente elevado que el CA-125 en la mayoría pero no en toda la patología benigna. La endometriosis es una patología ginecológica que es bien conocida como causa de elevación de CA-125, lo que limita el uso de este marcador en las pacientes premenopáusicas en las cuales es la patología más común.⁽¹⁵⁾

En un estudio para evaluar los niveles de HE4 con endometriosis en 129 mujeres, *Chen* y otros demostraron que el HE4 no estaba elevado en ninguno de los estadios

de la endometriosis. 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 CA-125.⁽¹⁶⁾

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 CA-125.⁽¹⁶⁾

Los investigadores de un estudio que examinaba el uso del marcador a la hora de predecir la severidad de la infección pélvica, encontraron que todas las pacientes tenían elevado el CA-125 en suero, y que esta elevación estaba en relación con la severidad de la patología. *Nowaky* y otros encontraron elevado el HE4 en el 10 % de las pacientes en comparación con el CA-125, que estaba elevado en un 37 % de los pacientes.^(17,18)

Estos datos coinciden con los publicados por *Goff* y *Dochez*, donde un tercio de los pacientes con enfermedad pélvica inflamatoria tenían niveles de CA-125 elevados. Los tumores benignos de ovario también pueden elevar el CA-125 en suero en el 20-29 % de las pacientes, en contraposición al HE4 que se eleva un 8 %.^(19,20)

Los tumores más frecuentes que se han encontrado tanto en premenopáusicas como posmenopáusicas han sido los cistoadenomas serosos y los cistoadenofibromas; con frecuencia se presentan como masas ováricas sólido-quísticas que son difíciles de diferenciar del cáncer de ovario con técnicas de imagen convencionales.^(12,13,14,15)

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 CA-125, especialmente en las pacientes premenopáusicas. Sin embargo, en los tumores mucinosos, no había una diferencia significativa en cuanto a la proporción de marcador elevado.⁽¹⁵⁾

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 CA-125. A pesar de estas

connotaciones, diferentes estudios han demostrado una mayor sensibilidad al CA-125 en estadios tempranos del cáncer de ovario y una especificidad superior en el diagnóstico de pacientes con patología maligna ginecológica.⁽¹⁵⁾

De ahí que hayan declarado a la HE4, como el marcador tumoral sustitutivo del CA-125 al menos en pacientes premenopáusicas. En el 2008, la FDA aprobó el uso de la Proteína Epididimal Humana 4 como marcador para monitorizar la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario.⁽¹⁵⁾

La Oncoguía SEGO de Cáncer Epitelial de Ovario 2014 (SEGO, 2014) la incluye como marcador en el diagnóstico de dicha patología, lo que remarca su utilidad en el diagnóstico diferencial con tumores ováricos benignos. Sin embargo, la NCCN de 2015 no la reconoce como útil para detectar el Cáncer de Ovario en estadios iniciales.^(15,16)

Algoritmo ROMA

La combinación de los marcadores CA-125 y HE4 así como el estado menstrual (pre/posmenopáusico) conforman el algoritmo ROMA que permite predecir con mayor precisión la malignidad del tumor. Estudios efectuados han descubierto que al aplicar el Algoritmo ROMA se puede distinguir entre carcinomas ováricos y quistes del endometrio. Juntos alcanzaron una sensibilidad del 78,6 % con una especificidad del 95 %.⁽¹⁸⁾

En mujeres con un carcinoma ovárico diagnosticado por tomografía axial computarizada, las concentraciones del marcador HE4 se encuentran correlacionadas con la respuesta clínica al tratamiento y con su gravedad.⁽¹⁸⁾

El algoritmo ROMA resultó ser muy específico en la asignación de pacientes a grupos de riesgo, con 95 % de los cánceres ováricos epiteliales correctamente clasificados como de alto riesgo. La combinación de estos marcadores permite detectar la enfermedad en estadios tempranos, con la finalidad de establecer la terapia correspondiente a tiempo y aumentar la supervivencia del paciente.⁽¹⁸⁾

Este algoritmo diagnóstico permite hallar el cáncer epitelial de ovario en mujeres distinguiéndolo de procesos benignos. Es importante destacar que este no tiene por objetivo reemplazar los procedimientos diagnósticos complementarios, no se recomienda su uso como screening ni es de utilidad en tumores mucinosos o de células germinales.⁽¹⁸⁾

Para realizar el cálculo se involucran los siguientes datos:⁽¹⁸⁾

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

Valores de referencia del algoritmo ROMA⁽¹⁸⁾

Premenopáusica

Valor ROMA $\geq 11,4$ %. Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA $< 11,4$ %. Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Posmenopáusica

Valor ROMA $\geq 29,9$ % Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA $< 29,9$ % Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Significativo fue el hecho que solo 3 de los 11 estudios de metanálisis evaluaron el papel del algoritmo ROMA en estadios precoces del cáncer epitelial de ovario. En los estadios iniciales, generalmente no hay manifestaciones clínicas específicas, y el diagnóstico es infrecuente.⁽²¹⁾

Por ello es importante que las investigaciones clínicas futuras recluten suficientes pacientes en estadios iniciales. Al analizar el algoritmo 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. La sensibilidad del algoritmo ROMA fue mejor en mujeres posmenopáusicas que en premenopáusicas, y la especificidad también fue mayor en estadios avanzados que en los iniciales.^(20,21,22)

En este metanálisis también se pone de manifiesto la variabilidad existente en cuanto a valores de corte para HE4 70-150 pmol, e algoritmo ROMA premenopáusicas 7,4 %; 12,5 %; 13,1 %, y posmenopáusicas 10,9 %; 14,4 %; 24,3 %; 27,7 %, si bien el corte del marcador CA-125 de 35 U/mL suele mantenerse constante.^(20,21,22)

Solamente uno utilizó un valor de corte de HE4 para premenopáusicas 70 pmol y posmenopáusicas 140 pmol. Es esencial pues definir rangos y puntos de corte normales para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente, teniendo en cuenta que los valores de HE4 en pacientes normales varían con la edad.⁽²⁰⁾

Se informó que el algoritmo ROMA, en un metanálisis, presentaba menor especificidad que la asociada con los niveles de HE4 (84 % vs. 94 %), pero mayor con respecto al CA-125 (84 % frente a 78 %). En este estudio el área debajo de la curva (AUC) para el algoritmo ROMA fue mejor que HE4o CA-125 (0,93, 0,82 y 0,88, respectivamente). Al igual que en el metanálisis realizado por *Romagnolo* y otros (0,91, 0,89y 0,87, respectivamente).⁽²¹⁾

Meys y otros demostraron una sensibilidad del algoritmo ROMA entre 76 y 86 %, mientras que la especificidad se evaluó entre 74 y 95 %, a pesar de utilizar diferentes métodos para medir los marcadores. Recientemente, se informó que el algoritmo ROMA tenía una insignificante superioridad al CA-125 en lo que a especificidad refiere, aproximadamente 92,5 % pero con niveles de sensibilidad significativamente mejores: 93,7 % vs. 85,0 %.⁽²²⁾

Para *Núñez* y otros, ROMA fue más sensible que HE4, respectivamente 96,7 % y 73,3 %, pero con menos especificidad (80 % vs. 98,6 %). En este mismo estudio, los valores de AUC para ROMA y HE4 no fueron significativamente diferentes (0,97 y 0,96, respectivamente).^(23,24)

A pesar de que estudios más recientes confirman estos resultados, debe ser señalado que es difícil interpretar los resultados de estos metanálisis cuando los estudios han utilizado diferentes técnicas de medición para CA-125 y HE4, los resultados indirectamente implicaron diferentes cálculos ROMA, por lo tanto, se debe tener cuidado al interpretar los niveles de corte.^(25,26)

Aunque la medición dual de CA-125 y HE4 es aparentemente la mejor herramienta de diagnóstico por encima del Algoritmo ROMA; el hecho de incluir edades en el modelo ROMA podría ser una contribución valiosa para el diagnóstico del cáncer de ovario.

Consideraciones finales

El algoritmo de malignidad ovárica es uno de los mejores predictores para el diagnóstico del cáncer de ovario y para diferenciarlo de masas pélvicas benignas. Presenta una elevada especificidad y sensibilidad para la obtención de recidivas luego del tratamiento de esta neoplasia. Es importante destacar que este no tiene por objetivo reemplazar los procedimientos diagnósticos complementarios, no se recomienda su uso como screening ni es de utilidad en tumores mucinosos o de células germinales.

Referencias bibliográficas

1. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*. 2019. [acceso 20/04/2021];11(3):287-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6500433/>
2. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico 2019. La Habana: MINSAP. 2020 [acceso 20/04/2021];[aprox 3p.]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electrónico-Español-2019-ed-2020.pdf>
3. Kasper LD, Fauc AS, Hauser LS, Longo LD, Jameson JL, Loscalzo J, *et al.* Harrison: Principios de Medicina Interna. 19na ed. México, D.F: McGraw-Hill Interamerican. 2016 [acceso 20/04/2021]. Disponible en: https://www.academia.edu/40121481/P_R_I_N_C_I_P_I_O_S_H_A_R_R_I_S_O_N_H_A_R_I_S_O_N
4. Núñez-Nájera M, Morey-León G, Nicola-Salas E, Vega Luzuriaga P. Utilidad de la proteína epididimal humana 4 (HE4) en la detección de Cáncer de ovario. *Rev. Oncol. Ecu.* 2018 [acceso 20/04/2021];28(1):22-33. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1000029>
5. Eo WK, Kim KH, Park EJ, Kim HY, Kim HB, Koh H, *et al.* Diagnostic accuracy of inflammatory markers for distinguishing malignant and benign ovarian masses. *Journal of Cancer*. 2018 [acceso 20/04/2021];9(7):1165. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29675097/>

6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A, *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018;68(6):394-424. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/>
7. US Preventive Task Force. Screening for Ovarian Cancer US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2018 [acceso 20/04/2021];319(12):588-94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450531/>
8. Javadi S, Ganeshan D, Qayyum A, Iyer R, Bhosale P. Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. *American Journal of Roentgenology.* 2016 [acceso 20/04/2021];206(6):1351-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27042752/>
9. Yang W-L, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *ExpertRev Mol Diagn.* 2017 [acceso 20/04/2021];17(3):577-91. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28468520/>
10. Yanaranop M, Anakrat V, Siricharoenthai S. Is the risk of ovarian malignancy algorithm better than other tests for predicting ovarian malignancy in women with pelvic masses? *Gynecol ObstetInvestig.* 2017 [acceso 20/04/2021];82(11):47-53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27197526/>
11. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016 [acceso 20/04/2021];141(1):303-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26801941/>
12. Fortner RT, Vitonis AF, Schock H. Correlates of circulating ovarian cancer early detection markers and their contribution to discrimination of early detection models: results from the EPIC cohort. *J Ovarian Res.* 2017 [acceso 20/04/2021];10(2):19-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28320479/>
13. Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J, *et al.* Marcadores Tumorales. *Rev Clin Med Fam.*

- 2016 [acceso 20/04/2021];9(1):31-42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006
14. Lavín JL. Marcadores Tumorales: Presente y Futuro. [Tesis Grado]. España: Universidad Complutense. 2015 [acceso 20/04/2021]. Disponible en: [https://eprints.ucm.es/id/eprint/48763/1/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN%20\(1\).pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/48763/1/LAURA%20LAVIN%20DE%20JUAN%20(1).pdf)
15. Tahmasebi F, Nath R, Sokolovsky N, Scaoli J, Boley J, Mehra G, *et al.* Incidental Finding of Raised CA125: a Cause for Concern. *Crit Care ObstGyne.* 2018 [acceso 20/04/2021];5(1):3. Disponible en: <https://obstetrics.imedpub.com/incidental-finding-of-raised-ca125-a-cause-forconcern.php?aid=23936>
16. Chen F, Shen J, Wang J, Cai P, Huang Y. Clinical analysis of four serum tumors markers in 458 patients with ovarian tumors: diasnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9 and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res.* 2018 [acceso 20/04/2021];10:1313-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5968799/>
17. NoyaChaveco ME, Moya González NL, Llamas Sierra N, Morales Larramendi R, Cardona Garbey DL, Filiú Ferrera JL, *et al.* Roca Goderich: Temas de Medicina interna. 5ta ed. La Habana: Ciencias Médicas; 2017. p. 91-110.
18. Nowak M, Janas L, Stachowiak G, Stetkiewicz T, Wilczynski JR. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *PrzMenopauzalny.* 2015 [acceso 20/04/2021];14(4):254-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4733894/>
19. Goff BA, Agnew K, Neradilek MB, Gray HJ, Liao JB, Urban RR, *et al.* Combining a symptom index, CA125 and HE4 (triple screen) to detect ovarian cancer in women with a pelvic mass. *Gynecol. Oncol.* 2017 [acceso 20/04/2021];147(3):291-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28860006/>
20. Dochez V, Randet M, Renaudeau C, Dimet J, Le Thuaut A, Winer N, *et al.* Efficacy of HE4, CA125, Risk of Malignancy Index and Risk of Ovarian Malignancy Index to Detect Ovarian Cancer in Women with Presumed Benign Ovarian Tumours: A Prospective, Multicentre Trial. *J ClinMed.* 2019 [acceso

- 20/04/2021];8(11):83-4. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31699959/>
21. Romagnolo C, Leon E, Fabricio A, Taborelli M, Polesel L, Steffan A, *et al.* HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol. Oncol.* 2016 [acceso 20/04/2021];141(3):303-11. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26801941/>
22. Meys E, Kaijser J, Kruitwagen R, Slangen B, Van Calster B, Aertgeerts B, *et al.* Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer.* 2016 [acceso 20/04/2021];58(1):17-29. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26922169/>
23. Núñez Nájera M, Morey León G, Nicola Salas E, Vega Luzuriaga P. Utilidad de la proteína epididimal humana 4 (HE4) en la detección del Cáncer de ovario. *Rev. Oncol. Ecu.* 2018 [acceso 20/04/2021];28(1):22-33. Disponible en: <http://fi-admin.bvsalud.org/document/view/9we9e>
24. Jandow J, Rainczuk A, Infusini G, Makanji M, Bilandzic M, Wilson A, *et al.* Discovery and validation of novel protein biomarkers in ovarian cancer patient urine. *Proteomics-ClinicalApplications.* 2018 [acceso 20/04/2021];12(3):17-35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29426060/>
25. Jia M, Deng J, Cheng X, Yan Z, Li Q, Xing Y, *et al.* Diagnostic accuracy of urine HE4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 [acceso 20/04/2021];8(6):96-8. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5354761/>
26. Lee S, Choi S, Lee Y, Chung D, Hong S, Park N, *et al.* Role of human epididymis protein 4 in chemoresistance and prognosis of epithelial ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research.* 2017 [acceso 20/04/2021];43(1):220-7. Disponible en:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jog.13181>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.