



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



USO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE OVARIOS MEDIANTE ESTUDIOS
INMUNOHISTOQUÍMICOS

AUTORES:

Hernández, Laura

Hernández, Luis

Jiménez, Jesús

TUTOR (A):

MSc. Legna Rojas

NAGUANAGUA, JULIO 2023



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



CONSTANCIA DE ENTREGA

La presente es con la finalidad de hacer constar que el Informe Monográfico titulado:

**USO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE OVARIOS MEDIANTE ESTUDIOS
INMUNOHISTOQUÍMICOS**

Presentado por los bachilleres:

HERNÁNDEZ LAURA C.I 29.500.109

HERNÁNDEZ LUIS C.I 27.856.840

JIMÉNEZ JESÚS C.I 26.182.161

Fue leído y se considera apto para su presentación desde el punto de vista metodológico, por lo que tienen el derecho de hacer la presentación final de su **INFORME MONOGRÁFICO**. Sin más que hacer referencia, se firma a petición de la parte interesada a los 22 días del mes de Julio del año 2023

TUTOR

MSc. Legna Rojas

C.I.: 16801887



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MORFOLÓGICAS MICROSCÓPICAS
T.S.U EN HISTOTECNOLOGIA
INFORME MONOGRAFICO



CONSTANCIA DE APROBACION

Los suscritos miembros del jurado designado para examinar el informe monográfico titulado:

USO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE OVARIOS MEDIANTE ESTUDIOS
INMUNOHISTOQUÍMICOS.

Hernández, Laura C.I.: 29.500.109

Hernández, Luis C.I.: 27.856.840

Jiménez, Jesús C.I.: 26.182.161

Hacemos constar que hemos examinado y aprobado la misma, y que, aunque no nos hacemos responsable de su contenido, lo encontramos correcto en su calidad y forma de presentación.

Fecha 17/10/2023

Profesor 21.215.548

Dr. Manuel Pupo Dasso.



Profesor Alcira Arguello

4463121

INDICE

CONSTANCIA DE ENTREGA	ii
CONSTANCIA DE APROBACIÓN	iii
INDICE	iv
RESUMEN	v
ABSTRACT	vi
INTRODUCCIÓN	7
FUNDAMENTO BASICO DE LA TECNICA IHQ PARA LA DETECCION DEL CANCER	10
PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES EMPLEADOS EN EL CÁNCER DE OVARIOS	13
SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CA-125, HE4 Y CEA FRENTE AL CÁNCER DE OVARIOS	16
CONCLUSIÓN	18
REFERENCIAS	19



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



**USO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE OVARIOS MEDIANTE ESTUDIOS
INMUNOHISTOQUÍMICOS**

AUTORES:

Hernández, Laura

Hernández, Luis

Jiménez, Jesús

TUTOR:

MSc. Legna Rojas

RESUMEN

Los tumores de ovarios son un grupo de neoplasias diversas por su epidemiología, histogénesis e historia natural, tanto así que el cáncer de ovario (CO) es una de las principales causas de mortalidad femenina a nivel mundial. Existen diversos factores de riesgo asociados a esta enfermedad como lo son la edad, obesidad, antecedentes relacionados con la reproducción, estatus menopaúsico, antecedentes familiares de cáncer de ovario, mama, colorrectal, entre otros. Los métodos empleados para el diagnóstico de cualquier tipo de tumor, son mediante la técnica de inmunohistoquímica, específicamente, con el uso de los marcadores tumorales tisulares (MTT), donde se puede examinar una biopsia de tipo ovárica para poder ofrecer tanto un pronóstico y seguimiento de dicha neoplasia. El objetivo de este estudio es determinar la utilidad de los marcadores tumorales tisulares utilizados en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de ovario mediante técnicas de inmunohistoquímica. La metodología empleada, se desarrolló bajo la modalidad de trabajo monográfico con un diseño documental. Se logró evidenciar la importancia de los marcadores tumorales para el diagnóstico de CO, en particular: CEA, CA-125 y HE4, siendo el marcador HE4 el más sensible y específico para CO, aunque el uso combinado de marcadores también ha generado buenos resultados.

Palabras clave: Tumor, Neoplasia, Marcadores Tumorales Tisulares, cáncer, ovario.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE CIENCIAS BIOMÉDICAS Y TECNOLÓGICAS
T.S.U. EN HISTOTECNOLOGÍA
INFORME MONOGRÁFICO



**USO DE MARCADORES TUMORALES TISULARES PARA LA DETECCIÓN
DEL CÁNCER DE OVARIOS MEDIANTE ESTUDIOS
INMUNOHISTOQUÍMICOS**

AUTORES:

Hernández, Laura

Hernández, Luis

Jiménez, Jesús

TUTOR:

MSc. Legna Rojas

ABSTRACT

Ovarian tumors are a group of neoplasms that are diverse due to their epidemiology, histogenesis and natural history, so much so that ovarian cancer (OC) is one of the main causes of female mortality worldwide. There are various risk factors associated with this disease such as age, obesity, reproductive history, menopausal status, family history of ovarian, breast, and colorectal cancer, among others. The methods used to diagnose any type of tumor are through the immunohistochemistry technique, specifically, with the use of tissue tumor markers (MTT), where an ovarian biopsy can be examined to offer both a prognosis and follow-up. of said neoplasia. The objective of this study is to determine the usefulness of tissue tumor markers used in the diagnosis, prognosis and monitoring of ovarian cancer using immunohistochemistry techniques. The methodology used was developed under the modality of monographic work with a documentary design. It was possible to demonstrate the importance of tumor markers for the diagnosis of OC, in particular: CEA, CA-125 and HE4, with the HE4 marker being the most sensitive and specific for OC, although the combined use of markers has also generated good results.

Keywords: Tumor, Neoplasia, Tissue Tumor Markers, cancer, ovary.

INTRODUCCIÓN.

El cáncer de ovario (CO) es una patología de tipo ginecológica que ocurre cuando se comienza a multiplicar de manera acelerada las células del ovario, las cuales en etapas avanzadas pueden afectar de manera significativa tejidos sanos del cuerpo¹. El CO abarca un grupo variado de tumores caracterizados por ser de origen maligno, los cuales presentan su génesis en las células germinativas, pudiendo ser a nivel del tejido estromal o del tejido epitelial; donde el cáncer de ovario epitelial es el más común de todos.

Cabe destacar, que este tipo de neoplasia, es una de las principales causas de mortalidad femenina alrededor del mundo, según Rossoet *al.*, establecen que “ El CO es la quinta causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial”²; debido a que este tipo de cáncer, se caracteriza por ser uno de los tumores malignos más agresivos, siendo considerada como una patología silenciosa, ya que no presenta ningún tipo de síntomas tempranos, sino que los mismo son evidentes en etapas avanzadas de la enfermedad.

Como se mencionó anteriormente, esta patología a nivel mundial presenta una alta incidencia, sin embargo, las cifras o estadísticas en Venezuela son relativamente bajas; según un estudio publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2020, establece que las muertes ocasionadas por este tipo de cáncer han llegado a 563 (lo cual equivale al 0,36% de fallecimiento totales asociados a un tipo de cáncer) ocupando Venezuela la posición número 119 a nivel mundial³; no obstante, en comparación con años anteriores, ha tenido un aumento considerable, debido a que para el año 2012 se reportaron 835 casos de CO con una tasa de mortalidad de 481, mientras que para el 2018 los casos de CO incrementaron a 1031 y la tasa de fallecimiento en 535; lo cual es atribuido a lo silenciosa que puede ser dicha patología⁴.

Por lo antes expuesto, se evidencia la importancia que presenta la detección del cáncer de ovario, la cual es realizada o se puede llevar a cabo mediante la aplicación o utilización de Marcadores Tumoraes Tisulares (MTT), específicamente con la técnica de Inmunohistoquímica (IHQ), siendo este un método usado de manera recurrente en el área de anatomía patológica para poder determinar y tratar una neoplasia determinada; ahora bien, este tipo de estudio consta de examinar muestras, sean provenientes de biopsias o

autopsias, con el fin de detectar alguna anomalía que pueda estar presente, además, permite poder establecer, según el tipo de cáncer, el tratamiento y seguimiento de la enfermedad, para de esta manera evidenciar el avance que pueda presentar, a su vez, definir el grado o la clasificación en la que se encuentra la neoplasia objeto de estudio; y, en el caso de las autopsias, permite poder conocer a fondo las alteraciones morfológicas del órgano a consecuencia de la patología.

En este sentido, la IHQ, es un estudio donde se emplean una gran variedad de MTT, pudiendo destacarse unos más que otros, esto se debe a que dependerá de la sensibilidad y especificidad que puedan presentar ciertos tipos de MTT en relación a la muestra. Ahora bien, se es necesario explicar estos dos términos para poder comprender los MTT que serán objeto de estudio, al referirnos a la sensibilidad, es cuando se encuentra elevado un determinado MTT en el paciente que se está realizando el estudio y que presenta una determinada neoplasia, por su parte, la especificidad, sería cuando al realizarle un estudio a un paciente, los resultados obtenidos del MTT se encuentran en los niveles normales, debido a que no presenta la neoplasia que se pretendía diagnosticar.

En concatenación con lo antes mencionado, surge la siguiente interrogante ¿la técnica de inmunohistoquímica aporta resultados positivos en cuanto al diagnóstico y seguimiento de este cáncer? De ahí parte el objetivo general a desarrollar en este estudio, el cual es: determinar la utilidad de los marcadores tumorales tisulares en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento del cáncer de ovario mediante técnicas de IHQ; de donde surgen los siguientes objetivos específicos: determinar el fundamento básico de la técnica IHQ para la detección del Cáncer; reconocer los principales marcadores tumorales tisulares empleados en el cáncer de ovarios; y, finalmente, señalar la sensibilidad y la especificidad de los marcadores tumorales tisulares para el cáncer de ovario mediante estudios e investigaciones previas.

Por otra parte, la realización de este estudio puede servir de apoyo para el técnico Histotecnólogo, por el hecho de aportar información bibliográfica referente a los marcadores tumorales de mayor uso en el área de IHQ para la detección del CO, exponiendo de manera oportuna los MTT más idóneos para el diagnóstico, seguimiento y

tratamiento de esta neoplasia que en los últimos años ha incrementado su incidencia en nuestro país.

El presente estudio está desarrollado bajo la modalidad de trabajo monográfico, ya que expone argumentos de manera organizada obtenidos sobre una determinada temática, el cual se pudo llevar a cabo por medio de una investigación documental de tipo descriptiva permitiendo desarrollar de forma lógica y exhaustiva el punto de investigación. Ahora bien, la finalidad que se persigue es la de dar a conocer los marcadores tumorales tisulares más sensibles y específicos para el cáncer de ovario utilizados en la técnica de inmunohistoquímica.

FUNDAMENTO BASICO DE LA TECNICA IHQ PARA LA DETECCION DEL CANCER.

En primer lugar, es necesario dar a conocer lo que es un estudio inmunohistoquímico, es una técnica histológica utilizada ampliamente en la patología tisular, la cual consiste en las reacciones inmunoenzimáticas de antígeno-anticuerpo (Ag-Ac), donde un Ac, sea de tipo monoclonal o policlonal, es utilizado para detectar un Ag expresado por las células del tejido. Sin embargo, presenta una serie de limitaciones incluidas la variabilidad en cuanto a sensibilidad y la capacidad de clasificar un solo marcador por sección de tejido⁵.

Por su parte, un MTT, es conocida como una molécula que se encuentra alterada, cuando hay alguna neoplasia presente dentro del organismo de un individuo. Ahora bien, esta definición se complementa con la investigación de Viscaíno Sarango JC, quien expone que un “marcador biológico o biomarcador es una molécula, sustancia o proceso que se altera en número o cantidad como respuesta de una patología precancerosa o cancerosa y que se detectan mediante exámenes de laboratorio en sangre, líquidos orgánicos y en tejidos.”⁶. A su vez, Guaño Manzano JA, sustenta esta definición, exponiendo que "Un marcador tumoral es una molécula, sustancia o proceso que está alterado cuantitativa o cualitativamente en una condición precancerosa o cancerosa detectable"⁷.

Es necesario recalcar, que, en la actualidad, existen una gran variedad de MT los cuales se pueden clasificar en dos tipos, los que se basan en su origen y los que están basados en su utilidad clínica. Con base en su origen se ha clasificado en dos grupos: los “derivados del tumor” que son aquellos producidos por células tumorales; y, los “asociados al tumor” que son los inducidos por la presencia del mismo y producidos por el huésped⁸.

Entre los primeros de esta clasificación estaría la mayoría de MT más conocidos como: antígeno carcinoembrionario (CEA), alfa-feto proteína (AFP), antígeno prostático específico (PSA) y la subunidad beta de la hormona gonadotrofina coriónica humana (betaHCG); mientras que, en los segundos, encontramos aquellos como proteínas de fase aguda como PCR (proteína C reactiva) y la ferritina; y, moduladores del sistema inmune (citocinas e interleucinas)⁹.

De este modo, haciendo énfasis en su utilidad clínica, un MT ideal sería aquel que solo pudiera detectarse en pacientes con cáncer (especificidad al 100%) y que además de esta detección pudiera llevarse a cabo en los estadios más precoces de la enfermedad (sensibilidad al 100%). Ahora bien, un MT de este tipo no existe, ya que no son al 100% específicos y sensibles; en este sentido, Manzano JA señaló que “hasta el momento no se han reportado marcadores tumorales con sensibilidad y especificidad suficientes para emplearse de forma general e infalible, en el diagnóstico precoz del cáncer”; no obstante, para su clasificación, se toman en cuenta los siguientes criterios, ubicándolos de esta manera en tres grupos¹⁰:

En un primer grupo encontramos los de muy elevada especificidad y sensibilidad: Aquí se incluyen los que pueden ser detectados en diversas situaciones fisiológicas, en ausencia de estas o ante incrementos importantes, los cuales indican casi siempre la presencia de un tumor maligno.

En el segundo grupo se ubican los de especificidad y sensibilidad variable: Se incluyen aquellos marcadores con sensibilidad y especificidad bajas en los estadios iniciales, con valores séricos indistinguibles en la mayoría de casos hallados en sujetos sanos o en pacientes con enfermedades benignas. Por el contrario, en estadios avanzados, las concentraciones de estos marcadores permiten asegurar que se trata de un tumor maligno.

Y finalmente, ya en un tercer grupo los de baja especificidad: Comprendido por marcadores con una sensibilidad que depende del estadio, pero la especificidad es baja, incluso en fases avanzadas de la enfermedad.

Ahora bien, estas características significan un punto importante a la hora de elegir un MTT ya que estas habilidades son las que permitirán establecer un criterio de utilidad al momento del estudio, esto se debe, a que como se mencionó anteriormente, no existe ningún marcador que sea 100% sensible o específico, en otras palabras, un MTT que presenta una alta sensibilidad será aquel que se encuentre elevado en la mayoría de los pacientes que con alguna neoplasia, mientras que la especificidad es dada por un nivel normal del MTT en pacientes que no presentan una neoplasia¹¹.

En este orden de ideas, un MTT es una sustancia producida por las células tumorales o por el mismo organismo en respuesta a algo; esta sustancia, puede ser una enzima, proteínas específicas o Ag asociados a tumores, ahora bien, estos son empleados como indicador para la detección de una anomalía dentro del organismo (pudiendo ser una neoplasia), los cuales pueden clasificar en benigna o maligna una neoplasia determinada, y, en consecuencia, la alteración en los niveles de estas sustancias sirve de advertencia de que algo está ocurriendo dentro del organismo de un paciente y, por ende, permite poder dar una interpretación médica oportuna¹².

En resumen, un marcador ideal es el que presenta alta sensibilidad y especificidad, permitiendo la detección precoz de un cáncer, pudiendo establecer de esta manera los parámetros ideales para la obtención de un pronóstico, tratamiento, seguimiento y poder predecir recurrencias, así como ser de un órgano-específico y tumor-específico. Sin embargo, esto aún no es posible, ya que en la práctica diaria un solo MTT no presenta todas estas características ya que se evidencian de manera elevada en diferentes tumores o procesos benignos, siendo a su vez, poco sensibles en estadios iniciales de la enfermedad. No obstante, su principal utilidad radica en el seguimiento del paciente, con la finalidad de poder detectar una recidiva temprana y evaluar de la mejor manera la evolución del tratamiento que está recibiendo el mismo¹³.

PRINCIPALES MARCADORES TUMORALES EMPLEADOS EN EL CÁNCER DE OVARIOS.

Según un estudio publicado por Chen, F., Shen, J., Wang, J., Cai, P., & Huang, Y., realizado en el hospital provincial de Fujian entre 2013 y 2017 llegaron a la conclusión de que los tumores de tipo ginecológicos exhiben una alta incidencia, siendo el CO, el que presenta una tasa de mortalidad mayor en comparación con las demás patologías de esta índole, lo cual se debe a lo silenciosa que resulta; a su vez, se demostró que menos del 25% de las pacientes con CO son diagnosticadas en etapas tempranas de la enfermedad, mientras que en la etapa avanzada es del 70%. Aunado a ello, la tasa de supervivencia de 5 años es del 20% al 30% siendo su recurrencia muy alta; sin embargo, a pesar de lo raro que es diagnosticarla en su etapa temprana, las tasas de supervivencias son muy altas, donde las pacientes con CO, con un tratamiento idóneo, pueden sobrevivir en un 80% al 90%, es por ello la importancia de tener el conocimiento y desarrollo de marcadores tisulares útiles para un diagnóstico temprano de cáncer de ovario¹⁴.

En función a lo planteado, los MTT que representan mayor relevancia para la detección de este cáncer son: El Antígeno carbohidrato (CA-125), la Proteína 4 del epidídimo humano (HE4) y el CEA. En la investigación publicada por Alegría Baños, Jorge Adán Prada Ortega, Didier Giovanni. (2019) mencionan que el CA-125 es una glucoproteína expresada en la superficie de las células del epitelio celómico y mülleriano (epitelio del aparato genital, peritoneo, pleura, pericardio), y cualquier proceso que se desarrolle en esas localizaciones, aunque sea benigno, puede liberar CA-125 al suero, incluso durante la menstruación¹⁵.

A su vez, el CA-125 es el más utilizado para el diagnóstico de CO, donde su determinación en suero, puede contribuir a la identificación de dicha patología; sin embargo, hay estudios que dicen que su contribución puede ser muy vaga, debido a que su poder predictivo no es el ideal; ya que se encuentra elevado en aproximadamente al 80% de las mujeres con cáncer de ovario epitelial, pero solo en el 50% de las mujeres en estadio temprano de la enfermedad. Es por ello, que la especificidad del CA-125 es muy limitada, ya que como se mencionó anteriormente, puede encontrarse elevada en diversas condiciones ginecológicas y

no ginecológicas; por lo que se ha postulado que la sensibilidad y especificidad del CA-125 no es lo suficientemente elevada para el cribado de la población y para la detección. Dicho marcador se encuentra elevado en el 1% de las mujeres sanas, lo fluctúa durante el ciclo menstrual, aumenta con la edad y puede variar según el origen étnico y el tabaquismo, aunque los cambios en los niveles de CA-125 a lo largo del tiempo puede ser más informativo se usan muy poco para la detección

Por otro lado, la HE4 pertenece a la familia de las WFDC (seroproteínas ácidas nucleares de cuatro enlaces disulfuro), estas presentan características propias de los inhibidores de tripsina. Si bien tanto los epitelios de tejido respiratorio y reproductivo (incluyendo al ovárico) representan la HE4 en bajas dosis, el tejido de cáncer ovárico produce niveles altos de HE4. Las pacientes de cáncer ovárico presentan altos niveles séricos de HE4.

Utilizado como único marcador, la HE4 es el marcador tumoral más sensible para la detección de cáncer de ovario, especialmente de estadio I, la cual es la fase asintomática de la enfermedad. En este orden de ideas, la HE4 resulta potencialmente útil en el pronóstico, así como en la evaluación del grado de diferenciación y progresión clínica y, por tanto, en la selección del tratamiento quirúrgico apropiado de este cáncer.

Por último, el antígeno carcinoembrionario (CEA) es una glicoproteína que recibe su nombre porque es posible encontrarlo en el endodermo primitivo y está ausente en la mucosa normal del adulto. Este se produce normalmente durante el desarrollo fetal y usualmente se encuentran valores séricos elevados en adultos sanos. El CEA se considera como un antígeno tumoral no específico, el cual se asocia a una gran variedad de condiciones benignas y malignas, pues se puede elevar en personas fumadoras, o en algunos tipos de cáncer, como el colorrectal, y en los cánceres de páncreas, mama, ovario, pulmón y en algunas enfermedades como la pulmonar obstructiva, cirrosis y la enfermedad de Crohn.

Sabiendo esto podemos determinar que el CEA no es un marcador específico para un tumor sino más bien un marcador plasmático asociado a un tumor. Existen otras condiciones benignas que se han asociado con un nivel elevado de CEA, las cuales son: Tabaquismo,

cistoadenomamucinoso de ovario, colecistitis, cirrosis, diverticulitis, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis y neumonía¹⁶.

En síntesis, se puede decir que no existe un marcador que sea 100% efectivo para este tipo patología, sin embargo, su uso dependerá del estadio de la enfermedad en la que se encuentre basándonos en la especificidad y sensibilidad del marcador; a su vez, se deberá tener en cuenta que cada uno se utiliza en diferentes momentos de la enfermedad, por el hecho de que hay unos para tratamiento, otros seguimiento, entre otros; no obstante, el marcador que se considera más efectivo sería aquel que se pueda utilizar en un estadio temprano de la enfermedad.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CA-125, HE4 Y CEA FRENTE AL CÁNCER DE OVARIOS.

Es necesario hacer énfasis que, para la interpretación de resultados en análisis de muestra de tejido con técnicas IHQ mediante el uso de marcadores tumorales, se debe tomar en cuenta el tipo de cáncer, como carcinoma o sarcoma, el grado del tumor, el estado de los ganglios linfáticos, así como el estado del margen, estadio y valores del MT.

En previas investigaciones realizadas por Vásconez, 2018, estableció que el Antígeno carbohidrato (CA-125) tiene una sensibilidad de 63,63% y una especificidad de 91,42% frente a sospecha del CO¹⁷. Actualmente los niveles o valores normales de este MT varían en cuestión del laboratorio a realizar el estudio, sin embargo, el valor de referencia más utilizado, y el que será tomado para fines de esta investigación, es el establecido por Bastet *al*, 1983 en 35 U/ml. Este se calculó utilizando el p99, mediante a 888 de terminaciones realizadas a 537 varones y 351 mujeres con perfiles aparentemente sanos con una media de edad de 34 años¹⁸. Donde el valor de referencia fue validado en un grupo de 101 mujeres con CO demostrable quirúrgicamente. Cabe destacar, que en cuanto más avanzado sea el estadio del tumor más elevados serán los valores demostrados¹⁹.

Asimismo, la proteína epididimal humana 4 (HE4) presenta una sensibilidad de 69,33% y 97,05% de especificidad, un porcentaje más alto en comparación al CA-125 demostrando una mayor sensibilidad para el CO. Esta proteína presenta una baja expresión a nivel del epitelio en tejidos respiratorio, reproductivo y tejido ovárico, pero se muestra elevada en tejido con CO; a su vez, es detectada en elevadas concentraciones en el suero de pacientes con cáncer. Los valores de referencia para la HE4 son de <150 pmol/L mujeres premenopáusicas y <90 pmol/L mujeres postmenopáusicas con este criterio, valores superiores a 90 y 150 pmol/L, son indicadores de presencia o reactivación del cáncer¹⁹⁻²⁰.

Existe una prueba con la que se da la combinación de ambos MT, el CA-125+HE4¹⁹, según Bustos (2016), quien basaba su investigación en la utilización de biomarcadores He4 + Ca125 (Test De Roma) como indicador pronóstico de cáncer de ovario en mujeres pre y post menopáusicas, mediante el método de quimioluminiscencia, en el hospital gineco-

Obstétrico Isidro Ayora, Periodo Marzo – Septiembre del 2015, llegó a la conclusión de que los biomarcadores CA125 y HE4 si demuestran utilidad para el diagnóstico de lesiones malignas y benignas, demostrando HE4 una ventaja por su especificidad para mejorar la detección de tumores borderline y ovario de estadio temprano y el cáncer de trompas. Así entonces, la HE4 es superior a CA125 con o sin índice ROMA dejando esta combinación a favorecer la sensibilidad para determinar el riesgo de malignidad en pacientes que presente quistes ováricos o masa pélvica. Esto debido a la mayor sensibilidad mostrada por la HE4 combinada a la sensibilidad del CA-125 con la especificidad de la HE4

En relación al Antígeno carcinoembrionario (CEA) este se encuentra en niveles normales de 0 a 2,5 ng/mL o (de 0 a 2,5 µg/L) respectivamente²¹, no obstante, estos valores se verán afectados en pacientes con el hábito de fumar, mostrando cifras de 0 a 5 ng/mL, o de (0 a 5 µg/L)²² lo que entraría en el rango de normalidad. La especificidad y sensibilidad de este marcador en particular sobre el CO, son bajos en comparación con los antes mencionados (CA-125 y HE4) respectivamente. Previamente Pineda, C., (2021) realizaría un estudio para determinar la utilidad del índice morfológico ecográfico de Priest (IME) y niveles de CA 125 para la identificación de la patología benigna y maligna, determinando una alta sensibilidad del Ca125, con especificidad moderada; con bajo VPP y un VPN alto. Con esto entonces, se dice que el CEA presenta su mayor utilidad al momento de ser indicada para monitorear pacientes con enfermedad metastásica durante el tratamiento junto con pruebas confirmatorias.

Gracias a los aportes y las investigaciones utilizadas en esta investigación se llegó a la conclusión que tanto el CA-125 como la HE4 son marcadores con una adecuada y aceptable capacidad de diagnóstico para el cáncer de ovario, cabe destacar, la sugerencia del uso combinado de estos dos marcadores ya que podría mejorar la capacidad de diagnóstico. Por su parte el CEA no posee una capacidad discriminatoria en el cáncer de ovario, lo cual se debe a que su especificidad y sensibilidad son considerablemente bajos, sin embargo, presenta gran importancia en los casos de monitoreo de metástasis.

CONCLUSIÓN

Una vez realizado este estudio documental y cubierto los objetivos que se han planteado, se evidenció la importancia de los marcadores tumorales tisulares en el área clínica y cuales son los marcadores más utilizados para el cáncer de ovarios, así como la sensibilidad y especificidad de cada uno de los marcadores frente a la enfermedad.

De manera específica, el uso de la técnica de IHQ se recomienda como indicador para el pronóstico y el seguimiento que se debe llevar a cabo como control en cuanto a las fases de enfermedad y el efecto del tratamiento.

En cuanto a los Marcadores tumorales, se conoció el poder de sensibilidad y especificidad al comparar los marcadores CEA, CA-125 y HE4 y determinar cuál es el más adecuado para esta patología, aunque ninguno es 100% certero. Sin embargo, el marcador HE4 se puede considerar como el más sensible y específico para cáncer de ovario siendo superior al CA-125, más cabe destacar que el uso combinado de estos dos marcadores posee mayor utilidad, puesto que su estudio en conjunto da una mayor sensibilidad y especificidad de los resultados ante la presencia del cáncer de ovarios.

Finalmente se recomienda el uso de esta técnica tomando como marcadores principales el Ca-125 y HE4 para el pronóstico, seguimiento y detección de CO y recordando que el uso combinado de estos propicia una mayor efectividad y dejar el CEA solo para el uso de monitoreo con casos de metástasis.

REFERENCIAS.

- 1) Cáncer de ovario [Internet]. MayoClinic.org. 2021 [citado el 30 de septiembre de 2022]. Recuperado en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/ovarian-cancer/symptoms-causes/syc-20375941p>
- 2) Rosso M, Majem B, Devis L, Lapyckyj L, Besso MJ, Llauro M, et al. E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PloS One*. 2017;12(9): e018443
- 3) Cáncer de Ovario en Venezuela. (s/f). WorldLifeExpectancy. Recuperado el 18 de noviembre de 2022, de <https://www.worldlifeexpectancy.com/es/venezuela-ovary-cancer>
- 4) Sociedad Anticancerosa de Venezuela. Dra. Oriana Brito Gallardo. Radioterapeuta Oncólogo. Promotora de la salud, D. de E. y. P. (2020). Cáncer de ovarios. Sociedad anticancerosa de Venezuela, mayo 2020, 4.
- 5) Pietrangelo A. Ovarian cancer tumor marker tests: Types & uses [Internet]. Healthline. 2022 [citado el 01 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.healthline.com/health/ovarian-cancer/ovarian-cancer-tumor-marker>
- 6) Sarango V, Carolina J. Concentraciones séricas de Ca-125 elevado en mujeres sin cáncer de ovario en función de la situación hormonal y otras patologías que acuden al Laboratorio Clínico del Hospital de Especialidades Fuerzas Armadas N°1 en el periodo comprendido Junio-Septiembre 2017. Quito: UCE; 2018.
- 7) Andrea J, Manzano G. Marcador Tumoral Ca 125 Como Control de Cáncer Ovárico. Hospital del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social Riobamba. Mayo 2017 – junio 2018. Universidad Nacional de Chimborazo, 2018; 2018.
- 8) de la Caridad Santiesteban B, Hechavarría RJP. Uso clínico de los marcadores tumorales en las neoplasias malignas. *Revista Estudiantil HolCien* [Internet]. 2021 [citado el 3 de octubre de 2022];1(3). Disponible en: <http://www.revholcien.sld.cu/index.php/holcien/article/view/26>
- 9) María Olivares A, Carolina Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *Cienc Salud* [Internet]. 2020 [citado el 2 de

octubre de 2022];4(1):27–47. Disponible en:
<https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1669>

- 10) Tan WCC, Nerurkar SN, Cai HY, Ng HHM, Wu D, Wee YTF, Lim JCT, Yeong J, Lim TKH. Descripción general de las técnicas multiplex de inmunohistoquímica/inmunofluorescencia en la era de la inmunoterapia contra el cáncer. *CancerCommun* (Londres). 2020 abril;40(4):135-153. doi: 10.1002/cac2.12023. Epub 2020 17 de abril. PMID: 32301585; PMCID: PMC7170662.
- 11) Ovariancancerbiomarkers [Internet]. Abcam.com. 2022 [citado el 1 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.abcam.com/cancer/ovarian-cancer-biomarkers>
- 12) Hermida Lazcano I, Sánchez Tejero E, Nerín Sánchez C, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores Tumorales. *Revclínmedfam* [Internet]. 2016 [citado el 8 de octubre de 2022];9(1):31–42. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-
- 13) Martín Suárez A, Alonso Díaz L, Ordiz Álvarez I, Vázquez J, Vizoso Piñeiro F. Utilidad clínica de los marcadores tumorales séricos. *Aten Primaria* [Internet]. 2003 [citado el 3 de diciembre de 2022];32(4):227–39. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-utilidad-clinica-marcadores-tumorales-sericos-13051017>
- 14) Chen, F., Shen, J., Wang, J., Cai, P., &Huang, Y. (2018). Clinicalanalysis of fourserum tumor markers in 458 patientswithovariantumors: diagnosticvalue of thecombined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarianumors. *Cáncer management and research*, 10, 1313–1318. <https://doi.org/10.2147/cmar.s155693>
- 15) Alegría Baños, Jorge Adán Prada Ortega, Diddier Giovanni. (2019). Cinética del biomarcador tumoral HE4 como predictor de respuesta a quimioterapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado. *Memorias del Concurso Lasallista de Investigación, Desarrollo e innovación, MEMORIAS DEL XXI CONCURSO LASALLISTA DE INVESTIGACIÓN, DESARROLLO E INNOVACIÓN.*
- 16) Antígeno carcinoembrionario (CEA). (s. f.). <https://www.labtestsonline.es/tests/cea>

- 17) Vásconez, B. M. T. F. (2018, 26 febrero). Repositorio Universidad Técnica de Ambato: “Correlación del marcador tumoral proteína epididimal humana (HE4) y antígeno 125 del cáncer (CA125) en el diagnóstico de cáncer de ovario.” <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/27260> 12
- 18) Bast, R. C., Klug, T. L., John, E. S., Jenison, E., Niloff, J. M., Lazarus, H., Berkowitz, R. S., Leavitt, T., Griffiths, C. T., Parker, L., Zurawski, V. R. & 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. <https://doi.org/10.1056/nejm198310133091503>
- 19) Saldaña C., L. E. (2022). Efectividad Diagnóstica y Pronóstica de la HE4 (Proteína 4 del Epidídimo Humano) como Biomarcador para el Cáncer de Ovario. Universidad Autónoma de Chiriquí Facultad de Ciencias Naturales y Exactas Escuela de Tecnología Médica.
- 20) Gómez R. F, Gordon S, Tena S. (2017, 20 febrero). Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos. *ILAPHAR | Revista de la OFIL*. <https://www.ilaphar.org/comparacion-del-comportamiento-serico-he4-ca125-marcadores-tumorales-cancer-epitelial-ovarico-analisis-doce-casos-clinicos/>
- 21) Bustos, O. J. E. (2016, 25 agosto). Repositorio Digital: Utilización de biomarcadores HE4 + CA125 test de roma como indicador pronóstico de cáncer de ovario en mujeres pre y post menopáusicas mediante el método de quimioluminiscencia en el Hospital gineco – obstétrico isidro ayora periodo marzo –septiembre del 2015. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/6764>
- 22) Examen de sangre para ACE. (s. f.). <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003574.htm>