



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

TEMA

Carcinoma de Ovario y uso local de biomarcadores: Un análisis comparativo de eficacia y aplicabilidad en la valoración oportuna. Hospital Teodoro Maldonado Carbo; Enero 2012 – Octubre 2014

AUTOR

León Armijos, Juan Fernando

**Trabajo de Seminario de Graduación
previo a la Obtención del Título de:**

MÉDICO

CO-AUTOR

Aguirre, Luis E.

TUTOR

Benites, Elizabeth

Guayaquil, Ecuador

2014

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme llegar a este momento tan especial en mi vida. Por los triunfos y momentos difíciles que me han enseñado a valorarlo cada día más.

A mis tutores, guías y profesores, por su tiempo, apoyo y sabiduría que transmitieron para el desarrollo en mi formación profesional,

A mis colegas, amigos, y a aquellos que aportaron y colaboraron con su conocimiento para la culminación de este trabajo de investigación.

DEDICATORIA

A mi madre y a mi padre, quienes me han acompañado durante mi trayecto estudiantil y de mi vida, y han sido modelos de honestidad, esfuerzo y entrega a los demás;

A mis hermanos, César, siempre mi ejemplo, y Pablo, quien sigue nuestro camino en esta profesión,

Este trabajo es para ustedes.

RESÚMEN

Antecedentes: El carcinoma de ovario se relaciona con altas tasas de mortalidad atribuibles a diagnóstico no oportuno, por lo que se requiere implementación de nuevos marcadores tumorales en asociación con el CA-125 y el desarrollo de esquemas particulares para aumentar la sensibilidad y la especificidad y así reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas.

Materiales y métodos: Estudio analítico, correlacional, retrospectivo del tipo casos y controles, comprendiendo un cohorte de 188 pacientes y categorizados según disponibilidad de biomarcadores, diagnóstico de cáncer y estado menstrual.

Resultados: Se evidenció mayor eficiencia en la detección de neoplasias malignas de ovario se deriva de la valoración conjunta del set de marcadores CA-125+HE4 interpretados dentro de índice ROMA (AUC 0.9, .95CI (0.83-0.95), seguido por ROMA, y CA-125+HE4, y a su vez el marcador HE4 aislado supera a su predecesor CA-125. Existió correlación positiva en la elevación de CA-125 y HE4 en neoplasia maligna ($r_s=0.477$ 95%CI (0.255-0.650), $n=61$, $p= 0.0001$). El estado menstrual repercute significativamente en CA125 para detectar cáncer

Conclusiones: La interpretación conjunta de HE4 y CA125 como parte del algoritmo ROMA supera a la valoración de ambos independientemente o en conjunto en la determinación oportuna de carcinoma ovárico. El estado menstrual repercute significativamente en la capacidad de CA-125 para detectar cáncer, y moderadamente en las de He4 y ROMA.

Palabras clave: CA-125, cáncer de ovario, HE4, marcadores tumorales, neoplasia, ROMA

ABSTRACT

Background: Ovarian carcinoma is associated with high mortality rates due to late diagnosis; thus, the implementation of novel and more appropriate tumor markers in association with CA-125 is of the outermost importance, as is the development of particular outlines that would help to increase sensitivity and specificity and reduce morbidity and mortality. As a means to achieve this objective the following study analyzes whether the assessment of HE4 and CA-125 either independently or in association is equivalent to its integrative interpretation as part of the ROMA index.

Methods: Analytical, retrospective and correlational case-control study comprising a cohort of 188 patients according to biomarker availability and divided into groups per cancer status and menstrual status.

Results: Greater efficiency in detecting ovarian malignancies is derived from the joint assessment of CA125 + HE4 as part of the ROMA index (AUC 0.9, .95CI (0.83 to 0.95)), followed by ROMA, the binomial CA-125 + HE4, HE4 and lastly CA-125. A positive correlation between high levels of CA-125 and HE4 in association with malignancy was reported ($r_s = 0.477$, 95% CI (0.255-0.650) , $n = 61$, $p = 0.0001$). Menstrual status significantly affects the ability of CA-125 to detect malignancy.

Conclusions: The combined interpretation of He4 and CA125 as part of the ROMA algorithm in the timely diagnosis of ovarian carcinoma outperforms the assessment of both, either independently or in association. The menstrual status significantly affects the ability of Ca -125 to detect malignancy, and just moderately for He4 and ROMA.

Keywords: *CA-125, HE4, neoplasia, ovarian cancer, ROMA, tumor markers*

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario constituye el segundo tipo de cáncer ginecológico que más comúnmente se reporta (tercera en Ecuador) especialmente el carcinoma epitelial. Excluyendo el cáncer de mama, constituye la principal causa de muerte por cáncer ginecológico (1), representando la quinta causa de muerte en mujeres norteamericanas (2,10,11). Presenta una prevalencia a nivel mundial de 12 casos por cada 100 000 mujeres, descendiendo en frecuencia a partir de los 80 años. Si bien toda mujer de cualquier edad se encuentra expuesta, la postmenopausia es un factor de riesgo. El 90% de quienes padecen esta enfermedad son mayores de 40 años, reportándose la más alta frecuencia en el rango etario entre 50-59 años (10) y una moda de 55 años (9). El 70% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados III y IV (3,9) según FIGO (Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología) asociándose a baja sobrevida, estimada entre el 25 y 30%; mientras que en el estadio I supera los 5 años en un 90% (9).

El carcinoma ovárico puede presentarse en ocho tipos histológicos diferentes: seroso, mucinoso, endometriode, células claras, transicional, escamocelular, mixto y anaplásico. Dependiendo del grado de diferenciación, cualquiera de los antes citados pueden ser reclasificados como benigno, borderline y maligno (3).

A pesar de su relevancia, frecuencia y mortalidad, paradójicamente el impacto de un tamizaje precoz en la sobrevida está lejos de esclarecerse (3,23). Entre los motivos por los cuales su diagnóstico oportuno se ve complicado figuran los siguientes: durante los estadios tempranos los síntomas de éste tipo de cáncer son poco específicos; la ecografía presenta una baja especificidad al momento de determinar la naturaleza benigna o maligna de una masa ovárica, y los marcadores tumorales disponibles se ven limitados (4).

El antígeno CA-125 constituye el marcador tumoral diagnóstico más antiguo y estudiado, no obstante dista de ser ideal debido a su baja especificidad (70

– 80%) (14): no puede ser utilizado eficientemente en mujeres en edad reproductiva con el fin de un tamizaje para proceso neoplásico maligno, porque sus niveles fluctúan de acuerdo al estado menstrual y otras patologías ginecológicas benignas (7). A pesar de que este marcador es capaz de elevarse en un 80% de los cánceres ováricos de estirpe epitelial, solo el 50% de los pacientes en estadio I presentan niveles anormalmente elevados, en comparación con un 80 – 90% de los pacientes con estadio III/IV (2, 22). En estos pacientes incluso, luego de una intervención quirúrgica, hay evidencia de que los valores de corte deben ser más elevados para valorar el pronóstico postoperatorio (16, 20).

La búsqueda por un marcador más atractivo ha sido motivo de múltiples ensayos clínicos y continúa eludiendo a la comunidad. El HE4 es una proteína secretora epididimal expresada en células epiteliales del tracto reproductivo y respiratorio, propuesta inicialmente desde el 2003 como una alternativa en el monitoreo del carcinoma ovárico (1) especialmente en serosos y endometrioides (2,4). Desde entonces, se le ha atribuido al HE4 una sensibilidad y especificidad superior al CA-125 y se le ha adjudicado sinergismo en el diagnóstico de cáncer de ovario (1).

El índice ROMA [Risk of Ovarian Malignancy Algorithm] reúne los resultados del HE4, CA 125 y el estado menstrual en una escala numérica a fin de predecir malignidad ante la presencia de una masa ovárica en particular. A pesar de recibir aval por parte de la FDA en septiembre del 2011, más que mitigar la polémica diagnóstico – pronóstica entre marcadores, la exacerbó (2).

El estado menstrual es un factor importante de resaltar dado que el 90% de las masas ováricas en premenopáusicas y en un 60% de las postmenopáusicas son malignas, y en vista de una mayor sensibilidad demostrada por los marcadores tumorales en pacientes postmenopáusicas (13).

La implementación de mejores marcadores y técnicas de valoración tempranas dentro de un esquema integrativo que proporcionen información más específica son de importancia epítomica en la intervención y detección oportunas (18).

El presente estudio pretende exponer la eficacia de los biomarcadores CA-125 y He4 independientemente versus su interpretación integrativa como parte del algoritmo ROMA a partir del cual se pueda sugerir el desarrollo de un protocolo de abordaje más oportuno a miras de reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a neoplasias malignas de ovario.

MATERIALES Y MÉTODOS

El presente comprende un análisis no experimental, analítico, correlacional y de carácter retrospectivo, del tipo casos y controles. De un cohorte de 200 pacientes de sexo femenino que durante el periodo comprendido entre enero de 2012 a octubre de 2014 acudieron al servicio de Ginecología del Hospital Regional Teodoro Maldonado Carbo IESS de Guayaquil, por sospecha clínica o ecográfica de patología anexial maligna. Se seleccionó este periodo por ser a partir del 2012 la fecha en la que se incorporó el análisis de He4 a través de servicios de prestación externa. El hospital experimentó así mismo un cambio en el protocolo de manejo de historias clínicas con la implementación del Software AS400. Previo a esta fecha el acceso a los registros es dificultoso, la información es incompleta e inconsistente. Como interno rotativo del hospital Teodoro Maldonado Carbo, se me autorizó el acceso a la información del departamento de estadística la cual fue aprobada por las autoridades de dicho hospital.

El método de muestreo fue estratificado no aleatorizado. Se incluyeron pacientes de sexo femenino, independientemente del estado menstrual a las cuales se les haya determinado mediante laboratorio marcadores Ca-125 y/o proteína epidídimo humana (HE4) e índice ROMA, y cuyo diagnóstico

definitivo haya sido confirmado mediante reporte de biopsia (Gold Standard). Se excluyeron del presente estudio pacientes en estado de gestación y aquellos con historias clínicas incompletas en las cuales no figure ningún dato respecto al uso de marcadores.

Se procedió a buscar a los pacientes dentro de una matriz de datos implementada en el IESS en base a dos criterios: aquellos con sospecha diagnóstica de cáncer de ovario (CIE10: C56) y aquellos con diagnóstico definitivo de cáncer de ovario precisamente para circunvencionar la posibilidad de incurrir en sesgo de selección: aquellos pacientes que figuraban en el sistema como sospecha de cáncer puede ser que no lo hayan tenido como diagnóstico definitivo, y aquellos que tenían otra sospecha diagnóstica tuvieron cáncer. Un porcentaje desconocido de pacientes hubiesen sido omitidos del análisis (sesgo de selección) comprometiendo la validez interna del estudio, a menos que los autores hayan abordado el problema siguiendo esta resolución.

Se realizó la correlación de dichos datos con el diagnóstico presuntivo al que se llega. Se procedió a categorizar al cohorte en pre y postmenopáusicas; de disponer ambos marcadores se calculó el índice ROMA para identificar la categoría de riesgo. Posteriormente, se correlacionaron los niveles de marcador según puntos de corte preestablecidos por Interlab con el diagnóstico definitivo para determinar sensibilidad y especificidad de los marcadores HE4 y Ca-125 solos versus su integración a ROMA e interpretación conjunta.

La población de estudio comprendió un universo de 200 pacientes de los cuales 188 fueron incluidos para análisis. (El mínimo necesario para una muestra con nivel de confianza de 0.95 y $p < 0.05$ fue de 132). Para analizar características de interés solamente, se distribuyeron a los pacientes en dos grupos con el fin de valorar y comparar características de interés: aquellos con diagnóstico de cáncer confirmado por biopsia (estadio en caso de ausencia del reporte, y asumiendo lógicamente la malignidad de la

patología) y otro subgrupo de pacientes cuyo reporte de biopsia descartó malignidad. (Véase **tablas 1 y 2**).

La **tabla 3** muestra por categorías el diagnóstico definitivo según reporte histopatológico y el número de casos respectivo. Se aprecian los casos categorizados como neoplasias epiteliales de ovario, tumores de células germinativas, tumores del estroma, otras neoplasias benignas de ovario, otras condiciones ginecológicas reportadas por biopsia y otros. Se incluye una categoría para neoplasia benigna de ovario no especificada y neoplasia maligna de ovario no especificada.

La **tabla 4** clasifica a los pacientes, para utilidad de este estudio en dos categorías: neoplasias benignas y neoplasias malignas de ovario. De un total de 74 casos malignos el 81% ($n=60$) tuvo diagnóstico de carcinoma epitelial confirmado por biopsia. La **tabla 5** muestra la frecuencia de pacientes estadificados según FIGO del total de casos de cancer reportados por biopsia.

Muestras de sangre venosa fueron obtenidas previo a cirugía. Del universo de 188 pacientes, 159 disponían de cifras de Ca-125, 61 con niveles de He4, 66 con reporte de ROMA más una cantidad adicional de niveles reportados por el sistema categóricamente como “alto, normal o bajo” y que fueron incluidos en los cálculos de determinación de variables pre y postprueba (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo).

El punto de corte para Ca-125 fue fijado en 35 U/ml. Para aquellos valores de He4 que no constaban como cifras particulares se designó como “alto” o “normal” a aquellos de acuerdo con los rangos referenciales por edad fijados por el laboratorio: fueron considerados elevados, en pmol/L: en <40 años ($HE4>60.5$); 40-59 años ($HE4>76.2$); 60-69 años ($HE4>82.9$); >70 años ($HE4>104$). El índice ROMA (Algoritmo para el Riesgo de Malignidad de Ovario) clasifica a los pacientes en dos categorías: alto y bajo riesgo mediante el uso de ambos marcadores, Ca-125 y He4 y su correlación con el

estado menstrual del paciente. El riesgo es reportado como junto a los resultados de Ca125 y He4 y proporciona información respecto a la posibilidad de hallar cáncer ovárico, sin constituir evidencia absoluta de presencia o ausencia de carcinoma. Los cortes especificados por el laboratorio y utilizados en este estudio fueron los siguientes: en premenopausicas se designa como Alto Riesgo de malignidad a Índice ROMA $\geq 11.4\%$; en postmenopausicas cifras $\geq 29.9\%$.

Para determinar la existencia de una asociación entre niveles de marcador y presencia de malignidad ovárica se recurrió a una prueba Chi cuadrado. Para determinar la magnitud de la asociación entre ambas variables se estimó el *coeficiente c de contingencia de Pearson*. La precisión diagnóstica de los marcadores para la detección de neoplasia maligna de ovario fue determinada por AUC (Área bajo la curva). Se consideró significancia estadística a valores $p < 0.05$.

Para poder tomar decisiones respecto a las pruebas estadísticas a utilizarse se procedió a determinar la naturaleza de la distribución mediante la prueba de D'agostino-Pearson para distribución normal. Para determinar la fuerza de la asociación entre las variables Ca-125 y He4 (omitiendo ROMA ya que se asume como lógica la correlación entre ambas variables y el índice ROMA por concepto) la naturaleza no paramétrica de la distribución requirió el uso de la prueba de correlación de Spearman.

Para analizar la hipótesis sobre si el estado menstrual influye en la capacidad de los marcadores para detectar cáncer se procedió a hacer una tabla de contingencia triple y análisis mediante Chi cuadrado y comparación del coeficiente de contingencia *c* de cada grupo.

Los análisis estadísticos fueron efectuados mediante uso de IBM SPSS versión 22, Meta-Disc versión 1.4 y MedCalc Statistical Software version 14.10.2 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2014)

RESULTADOS

La correlación entre nivel de marcadores por diagnóstico de cáncer figura en el **grafico 1**. Las tasas de sensibilidad y especificidad, PPV y NPV por marcadores figuran en la **tabla 6**. Se entiende por la valoración conjunta de Ca-125+He4+ROMA a la interpretación de los 3 como si se tratase de un solo marcador; solo la elevación conjunta de los marcadores en el trinomio fue considerada como positiva, y la normalidad de tan solo uno de esos subcomponentes fue interpretada como negativa. De manera similar se procedió con el binomio CA-125+HE4.

De la **tabla 6** se puede abstraer que la mayor eficiencia apreciable en la detección de neoplasias malignas de ovario se deriva de la valoración conjunta del set de marcadores CA-125 + HE4 y su interpretación junto con el índice ROMA (**AUC 0.9, .95CI 0.83-0.95**), seguido a distancia y por orden de eficiencia el uso de ROMA solo (para cuya estimación se necesita de CA-125 y ROMA), la valoración conjunta del binomio CA-125/HE4, HE4 solo y por ultimo CA-125.

Las diferencias en eficiencia son mínimas entre HE4 solo o en conjunto con CA-125 (diferencia **AUC 0.01**) pero si son significativas entre CA-125 y los otros marcadores. Las mayores tasas de sensibilidad fueron reportadas para el trinomio, seguido por ROMA, CA-125, HE4 y el binomio CA-125+HE4. Las tasas de mayor especificidad fueron reportadas para el binomio CA-125+HE4 seguido del trinomio de marcadores, de HE4, ROMA y a distancia CA-125. LA mayor tasa de valor predictivo positivo fue reportada para el binomio Ca-125 +He4, la menor para Ca-125 solo. La mayor tasa de NPV fue reportada para el trinomio seguido de ROMA, He4, CA-125 solo y el set de CA-125+HE4.

Se evidenció la presencia de una correlación positiva entre el nivel de Ca-125 y la presencia de cáncer ovárico, con una magnitud de asociación moderada ($\chi^2=37,38$; $P < 0,0001$; $C=0.410$). Por otra parte se determinó la presencia de una gran asociación entre las variables Ha4/Cáncer y

ROMA/Cáncer con una magnitud de correlación discretamente más favorable para ROMA (**He4: $\chi^2=39.527$; $P < 0,0001$; $C=0.501$**) ROMA: **$\chi^2=42.447$; $P < 0,0001$; $C=0.518$**).

En lo que respecta a la valoración de los marcadores en asociación, el análisis por Chi cuadrado mostró una gran asociación entre las variables Ca-125 + HE4/Cáncer y Ca-125 + HE4 + ROMA/ Cáncer, con una magnitud de correlación ligeramente más favorable al binomio Ca-125+HE4 pero no estadísticamente significativa (**CA-125+HE4: $\chi^2= 48.810$; $P < 0,0001$; $C= 0.541$**) (**CA-125+HE4+ROMA: $\chi^2= 47.569$; $P < 0,0001$; $C= 0.539$**).

Para valorar la posibilidad de una asociación entre los niveles de Ca-125 y He4 se procedió a determinar el coeficiente de correlación de Spearman (**Gráfico 3**). Se encontró una relación moderada, monotónica positiva (**$r_s=0.477$ 95%CI (0.255-0.650), $n=61$, $p= 0.0001$**).

Se reporta una diferencia notoria en especificidad entre los diferentes marcadores con una inconsistencia del **85.8%** (**$\chi^2= 28.09$, $p=0.0000$**). Dicha diferencia es estadísticamente significativa por consiguiente para el CP positiva con una inconsistencia I de **82.9%** (**Cochran-Q= 23.42, $p= 0.0001$**). Entre marcadores no se aprecia una diferencia significativa respecto a sensibilidad (**$\chi^2= 3.98$, $p=0.4091$**) y CP negativa (**Cochran-Q= 3.09, $p= 0.5428$**).

El **Gráfico 4** (véase tablas y gráficos) muestra de manera comparativa la distribución de los niveles por marcador según diagnóstico de cáncer y de acuerdo al estado menstrual del paciente. **La tabla 7** recoge las variables Pre- y Postprueba organizadas por estado menstrual. Para los marcadores He4 y ROMA se reportó una asociación moderada entre el estado menstrual y diagnóstico de cáncer **HE4: $\chi^2= 52.9$; $c= 0.463$** (premenopausicas: **$\chi^2= 23.898$, $c= 0.436$** vs postmenopausicas: **$\chi^2= 19.214$, $c= 0.436$**); ROMA: **$\chi^2= 55.102$; $c= 0.470$** (premenopáusicas: **$\chi^2= 23.813$, $c= 0.435$** vs postmenopáusicas: **$\chi^2= 22.690$, $c= 0.457$**). Por otra parte para el marcador Ca-125 se reportó una diferencia y magnitud de efecto muy significativas

influenciadas por el estado menstrual: **chi= 167.827; c= 0.681** (premenopáusicas: **chi= 13.904, c= 0.346** vs postmenopáusicas: **chi= 29.728, c= 0.507**).

Se procedió a comparar de manera independiente las probabilidades preprueba (*Sensibilidad/Especificidad*) y coeficientes de probabilidad (*likelihood ratios*) entre pre- y postmenopáusicas según marcador: CA-125, HE4, ROMA, CA-125+HE4, CA125+HE4+ROMA. Cochran-Q no reportó diferencia estadísticamente significativa en la capacidad diagnóstica de la prueba para ninguno de los marcadores. Para CA-125 se reportaron diferencias significativas en cuanto a especificidad y coeficiente de probabilidad positiva. Para especificidad en premenopáusicas: 56%, 95% CI (44%-68%); en postmenopáusicas: 76%, 95% CI (61%-87%). Diferencia dada por **Chi= 4.75, p= 0.0292**. Para CP positiva en premenopáusicas: 1.98, 95% CI (1.47-2.68); en postmenopáusicas: 3.69, 95% CI (2.23-6.11). Diferencia dada por **Cochran-Q= 4.77, p= 0.0289**.

TABLAS Y GRÁFICOS

Dos cohortes de pacientes: Con cancer y Sin cancer		
Reportes POSITIVOS 67		
Media Edad (cancer)	51.15 (13-89)	
Estadio Menstrual	PRE 30	POST 37
Terapia de reemplazo Hormonal	NO 56	SI 11
Paridad	Nulipara	17
	Primipara	-
	Multipara	49

Reportes NEGATIVOS 121		
Media Edad	44,72 (15-82)	
Estadio Menstrual	PRE 72	POST 49
Terapia de reemplazo Hormonal	NO 91	SI 30
Paridad	Nulipara	23
	Primipara	1
	Multipara	97

Tablas 1 y 2. Reporte de pacientes según diagnóstico de benignidad o malignidad. Fuente: Autor.

VARIABLES PRE- Y POSTPRUEBA ORGANIZADAS POR TIPO DE MARCADOR							
	N	Punto de corte	AUC .95 CI	Sensibilidad	Especificidad	PPV	NPV
CA-125	187	35	0,76 (0,69 - 0,82)	86,8% (76,4% - 93,8%)	65,5% (56,3% - 74%)	59% (48,7% - 68,7%)	89,7% (81,3% - 95,2%)
HE4	118	40-59 años 76.2 60-69 años 82.9	0,82 (0,74-0,88)	81,1% (64,8% - 92%)	82,7% (72,7% - 90,2%)	68,2% (52,4% - 81,4%)	90,5% (81,5% - 96,1%)
CA-125 + HE4	114	>70 años 104	0,83 (0,75-0,90)	75,7% (58,8% - 88,2%)	90,9% (82,2% - 96,3%)	80% (63,1% - 91,6%)	88,6% (79,5% - 94,7%)
ROMA	113	Premenopausica > 11.4	0,84 (0,75-0,90)	89,2% (74,6% - 96,9%)	78,9% (68,1% - 87,5%)	67,4% (52,5% - 80,1%)	93,8% (84,5% - 98,3%)
CA-125 + HE4+ROMA	116	Postmenopausica > 30	0,9 (0,83-0,95)	90% (73,5% - 97,9%)	90,7% (82,5% - 95,9%)	77,1% (59,9% - 89,6%)	96,3% (89,6% - 99,2%)

Tabla 6. Variables pre y postprueba (Área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo) organizadas según el tipo de marcador. Fuente: Autor

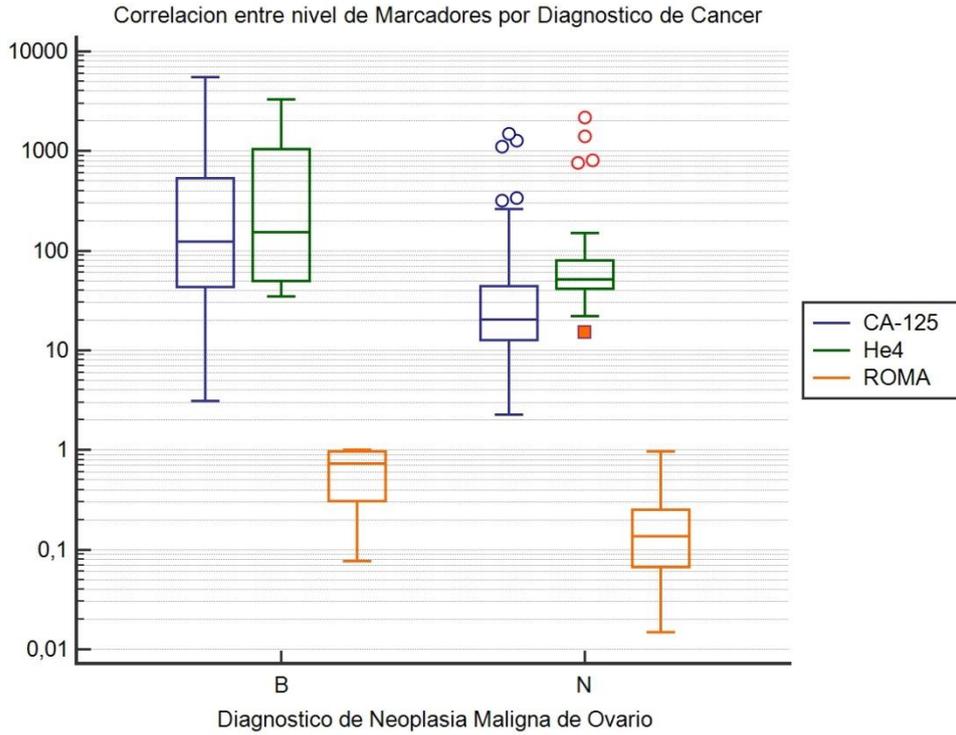


Gráfico 1. B=Resultado de biopsia positiva, N=biopsia normal. **Fuente:** Autor

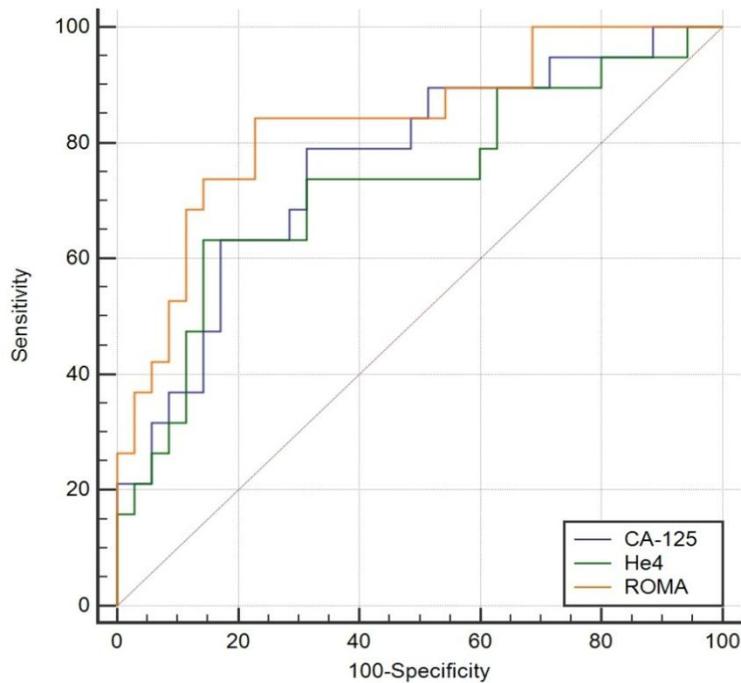


Gráfico 2. Curva ROC que compara la eficiencia entre marcadores tumorales en la detección de malignidad ovárica según AUCs. **Fuente:** Autor

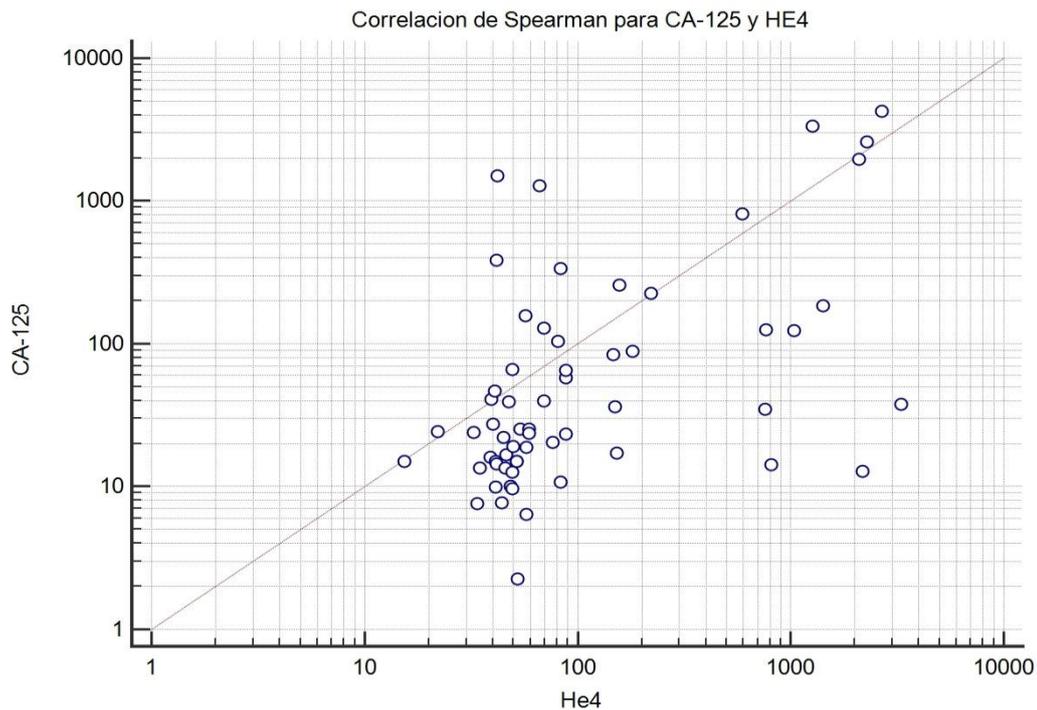


Gráfico 3. Correlación de Spearman para CA-125 y HE4. Nótese que existe una correlación directamente proporcional entre los dos marcadores.
Fuente: Autor.

VARIABLES PRE- Y POSTPRUEBA ORGANIZADAS POR ESTADO MENSTRUAL					
PREMENOPAUSICA					
	N	Punto de corte	DOR .95 CI	Sensibilidad	Especificidad
CA-125	101	35	8,39 (2,65 - 26,55)	87% (69% - 96%)	56% (44% - 68%)
HE4	59	40-59 años 76.2 60-69 años 82.9	34,36 (6,32 - 186,9)	87% (60% - 98%)	84% (70% - 93%)
CA-125 + HE4	35	>70 años 104	19,2 (3,17 - 116,45)	86% (57% - 98%)	76% (53% - 92%)
ROMA	59	Premenopausica > 11.4	155 (8,33 - 2833,28)	100% (78% - 100%)	84% (70% - 93%)
CA-125 + HE4+ROMA	59	Postmenopausica > 30	34,36 (6,32 - 186,9)	87% (60% - 98%)	84% (70% - 93%)
POSTMENOPAUSICA					
	N	Punto de corte	DOR .95 CI	Sensibilidad	Especificidad
CA-125	80	35	28,78 (7,41 - 111,8)	90% (74% - 98%)	76% (61% - 87%)
HE4	57	40-59 años 76.2 60-69 años 82.9	10,88 (3,03 - 39,09)	75% (51% - 91%)	78% (62% - 90%)
CA-125 + HE4	30	>70 años 104	10 (1,78 - 56,15)	79% (54% - 94%)	73% (39% - 94%)
ROMA	57	Premenopausica > 11.4	20,54 (4,79 - 88,07)	85% (62% - 97%)	78% (62% - 90%)
CA-125 + HE4+ROMA	57	Postmenopausica > 30	10,88 (3,03 - 39,09)	75% (51% - 91%)	78% (62% - 90%)

Tabla 7. Variables pre y postprueba organizadas según estado menstrual.
Fuente: Autor

	n	CA-125		He4		ROMA	
		Media	Rango	Media	Rango	Media	Rango
Cistadenocarcinoma Seroso	24	868,714	12,68-5577	232,073	34,87-763,3	65,18%	7,7%-99,7%
Cistadenocarcinoma Mucinoso	9	374,214	18-1971	630,475	50-2094	62,55%	13%-100%
Carcinoma Endometrioide	2	N.A	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
Carcinoma Epitelial	28	700,299	3,09-4257	1263,926	41,06-3288	77,10%	8,53%-100%
Disgerminoma	2	128,6	128,6	69,5	69,5	84,50%	84,50%
Metastasis ovarica	2	223,5	184-263	1414	1414	96,34%	96,34%
Cancer No Especificado	2	1541,95	83,9-3000	146,8	146,8	58,40%	58,40%

Tabla 8. Reportes de Marcador tumoral por tipo histopatológico de cáncer. **Fuente:** Autor.

	n	CA-125		HE4		ROMA	
		Media*	.95 CI*	Media*	.95 CI*	Media*	.95 CI*
ESTADIO I	13	58,38	(20,95 - 162,62)	94,31	(35,35 - 251,59)	33,28%	(13,67% - 81,03%)
ESTADIO II	11	171,36	(79,10 - 371,21)	168,48	(68,72 - 413,03)	66,96%	(50,59% - 88,63%)
ESTADIO III	22	242,56	(99,94 - 588,72)	1469,74	(232,8 - 1469,7)	90,45%	(77,57% - 100%)
ESTADIO IV	8	212,39	(51,29 - 938,47)	747,76	(19,45 - 285,99)	66,20%	(0,3% - 100%)

**Datos normalizados tras transformación logaritmica*

Tabla 9. Niveles de marcador tumoral por estadio de cáncer según FIGO. Nótese que el nivel de marcador es proporcional al estadio. **Fuente:** Autor.

DISCUSIÓN

Dada la falta de un esquema procedural de manejo mandatorio en el IESS y otros centros a nivel nacional (ejemplo: Hospital Regional del IESS de Portoviejo, entre otros) el presente estudio pretende sugerir el desarrollo y la implementación de un protocolo de abordaje estandarizado para el diagnóstico de neoplasias malignas de ovario, respaldado en modelos de estadística inferencial y resultados obtenidos de un cohorte de pacientes local que refleje la realidad nacional. Si bien el uso de los biomarcadores discutidos en el abordaje diagnóstico inicial de esta patología es ampliamente conocido, y variables como sensibilidad, especificidad y valores predictivos son de dominio público, la ejecución de un estudio que reporte la proximidad de estos valores a nuestra realidad no había sido formulada hasta la fecha.

El interés por seguir este estudio surge entonces de la necesidad de desarrollar e implementar una técnica objetiva de abordaje que este respaldada por el máximo nivel de evidencia posible (dentro de los parámetros establecidos en la metodología), en miras de reducir significativamente las complicaciones y, por consiguiente, mortalidad (si alguna) productos de la falta de un diagnóstico oportuno.

Para poder implementar esta sugerencia fue de interés capital el determinar los parámetros obvios de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo, exactitud para cada uno de los marcadores, de manera independiente así como en asociación y de manera integrativa dentro del algoritmo ROMA.

De una muestra de 188 pacientes, 67 reportes de biopsia confirmaron un proceso neoplásico ovárico maligno (35.6%) vs 121 hallazgos benignos (64.4%). La media de edad para pacientes con cáncer ovárico fue de 51.15 años (*RE:13-89*) versus 44.72 años (*RE:15-82*); 55% refirieron ser postmenopausicas (*n=37*) versus 40.5% (*n=49*). Entre otros antecedentes GO de interés destacan el uso de terapia de reemplazo hormonal 16.4%

($n=11$) versus 21.8% ($n=41$) para aquellas mujeres con reporte favorable; y paridad: múltipara 73.1% ($n=49$) vs 80.2 % ($n=97$), nulípara 25.4% ($n=17$) vs 19% ($n=23$).

El **Gráfico 5** muestra las tasas de sensibilidad y especificidad según marcador. La **tabla 8** muestra un reporte comparativo de los niveles de marcador por tipo histológico de cáncer. Cabe mencionar la necesidad de normalización de los datos para la determinación de las medias en el caso de CA-125, He4 y ROMA ya que grandes variaciones en las cifras reportadas entre pacientes (tan bajas como 12 y tan elevadas como 5577 para cistadenocarcinoma seroso, a pesar de ser pocos los casos con cifras tan elevadas) pueden desvirtuar el resultado. Se trata de una distribución no normal con sesgo positivo y lo que se muestra es una media geométrica. De interés particular resulta el observar una tendencia aparente por parte del marcador He4 a estar más elevado que Ca-125 en aquellos casos reportados por biopsia como cistadenocarcinoma mucinoso y de Ca-125 a estar más elevado que He4 para los casos de cistadenocarcinoma seroso.

La **tabla 9** compara las medias de los distintos marcadores de acuerdo al estadio de cáncer ovárico según FIGO y de ella se abstrae la inferencia de la tendencia de los marcadores a estar más elevados en estadios más avanzados de cáncer.

La **tabla 6** muestra las diferentes tasas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, al igual que las AUC para el cohorte de pacientes. La **tabla 7** muestra coeficientes de probabilidad positivo y negativo, y el Diagnostic Odds Ratio (DOR) según el estado menstrual. Estos hallazgos son similares a aquellos reportados en la literatura (5)

Resultó de interés valorar la posibilidad de una correlación entre los niveles de Ca-125 y He4 dado su comportamiento. Como la distribución de datos resultó ser no paramétrica, se procedió a valorar la asociación entre CA-125 y HE4 mediante la determinación del *coeficiente de correlación de Spearman*. Como muestra el **gráfico 3** tras transformación logarítmica, se

apreció la existencia de una asociación moderada entre ambos marcadores, indicando la tendencia de HE4 a elevarse cuando CA-125 se eleva y viceversa.

En este estudio el tamaño de la muestra para CA-125 difiere al de HE4 y al de ROMA. Para corregir esto, se recurrió a un ajuste por tamaño de muestra, lo que arrojó un coeficiente de contingencia para permitir la valoración equitativa entre los grupos. Respaldo por análisis estadísticos infiere de la interpretación de las pruebas de chi-cuadrado y coeficientes de contingencia que en la valoración independiente HE4 y ROMA mostraron gran asociación con hallazgo de cáncer, aunque dicha asociación fue mayor para ROMA que para HE4 y CA-125. La asociación entre CA-125 y presencia de cáncer fue moderada. En la valoración conjunta, la asociación entre los dos marcadores y ROMA mostró mayor asociación con hallazgo de cáncer que la valoración sola de ambos marcadores asociados sin interpretación conjunta con ROMA. De esto se concluye pues, que la mayor utilidad diagnóstica se observa de la valoración conjunta de CA-125, HE4 y su comparación con el Índice ROMA. De esto sigue, por orden de asociación con cáncer: ROMA > CA-125 junto con HE4 sin interpretación asociada a ROMA > HE4 solo > CA-125 solo. Esto rechaza la hipótesis nula y acepta los resultados obtenidos.

Se reportó una diferencia notoria en especificidad entre los diferentes marcadores. Dicha diferencia es estadísticamente significativa por consiguiente también para el CP positiva. Entre marcadores no se aprecia una diferencia estadísticamente significativa respecto a sensibilidad y CP negativa.

Si bien los marcadores interpretados por categoría (Ca-125, He4, ROMA, Ca-125 + He4, Ca-125 + He4 + ROMA) muestran medias diferentes, los intervalos de confianza del 95% muestran un rango de datos que se cruza entre los distintos grupos. Esto no debe ser interpretado como si la utilidad de los marcadores en la detección de casos de cáncer ovárico (sensibilidad)

y NLR es equivalente -se aprecia una diferencia notoria (véase **tabla 6**) y estadísticamente (y clínicamente) significativa en esa capacidad a lo largo de la tabla y respaldada por fuertes Chi y coeficientes de contingencia- sino que las pruebas son igual de útiles en ese aspecto.

Resultado de interés particular determinar si el estado menstrual de la paciente ejercía alguna influencia en la capacidad de las pruebas para detectar neoplasias malignas de ovario. Para poder abordar esa inquietud se procedió a realizar una tabla de contingencia triple y análisis inferencial. Se valoró la presencia o ausencia de cáncer por marcador clasificando al cohorte en 3 grupos: CA-125 y Cáncer/ HE4 y Cáncer/ROMA y Cáncer y dentro de cada grupo a su vez se subclasificó a los pacientes de acuerdo al estado menstrual en “premenopausica” y “postmenopáusica”. Se compararon las variables dentro de cada subgrupo por clase de marcador para análisis de Chi cuadrado, valor phi y coeficiente de contingencia con el fin de determinar la presencia de diferencia y la magnitud de esa diferencia en caso de existir. Luego se amalgamaron las inferencias (pre- + postmenopausica) en una categoría total por marcador. Los *valores chi* y *coeficiente c* de cada grupo fue posteriormente comparado para permitir realizar inferencias respecto a las observaciones. Se puede afirmar que el estado menstrual repercute de manera significativa en la capacidad de Ca-125 para detectar cáncer, y de manera moderada en las de He4 y ROMA.

Se procedió a comparar de manera independiente las probabilidades preprueba (*Sensibilidad/Especificidad*) y coeficientes de probabilidad (*likelihood ratios*) entre pre- y postmenopausicas según marcador: CA-125, HE4, ROMA, CA-125+HE4, CA125+HE4+ROMA (véase **tabla 7**). Por marcador se valoró entre los grupos la existencia de una diferencia en la capacidad para detectar cáncer de acuerdo al estado menstrual, definido como Diagnostic Odds ratio y determinada mediante una prueba de Cochran-Q. Según esta última, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la capacidad diagnóstica de la prueba para ninguno de los marcadores. Esto es de particular interés para ROMA valorado de forma

independiente y conjuntamente con CA-125+HE4 y concuerda con los hallazgos reportados en la literatura descrita por Anton et al. (14), al igual que explica la necesidad de separar con puntos de corte distintos el diagnóstico de cáncer de acuerdo al estado menstrual de la paciente. Para CA-125 se reportaron diferencias significativas en cuanto a la especificidad y coeficiente de probabilidad positiva, lo que concuerda así mismo con lo descrito en la literatura (14).

Como muestra la **tabla 5**, es de particular interés mencionar que el mayor número de casos reportados en esta población fueron cáncer ovárico en estadio III al momento del diagnóstico (40.7%), o cáncer avanzado, similar a lo reportado por Hatzipetros et al. (9) y por Devan et al. (10). lo que resalta la necesidad del desarrollo de técnicas que permitan el diagnóstico oportuno a miras de reducir costos y mortalidad.

Fortalezas y Limitaciones

El estudio cuenta con una muestra voluminosa de pacientes con marcadores conocidos. Los hallazgos del estudio fueron fuertemente respaldados por técnicas sólidas de estadística inferencial. no obstante, no hubo forma particular de valorar las cifras reales de estos marcadores, supeditándose los autores a confiar en los datos registrados en el sistema por terceros y sometidos a posible error humano. Para circunvenir este inconveniente se recurrió a Transformación Logarítmica de los datos y técnicas de normalización. El desconocimiento en ciertos casos de cifras exactas y la constatación solo del marcador de acuerdo a “elevado” o “normal” hubiese resultado en un reducido tamaño de la muestra, sin embargo esta información fue incluida tras procesamiento extensivo de los datos.

CONCLUSIONES

La interpretación integrativa de los valores de He4 y CA125 como parte del algoritmo de riesgo de malignidad ovárica ROMA difiere a la valoración de ambos independientemente o en conjunto en la determinación oportuna de carcinomas epiteliales de ovario. Además, a partir de los resultados anteriormente observados se concluyó que el estado menstrual repercute de manera significativa en la capacidad de Ca-125 para detectar cáncer, y de manera moderada en las de He4 y ROMA.

RECOMENDACIONES

Resulta de interés y utilidad la determinación de variables secundarias que puedan resultar de impacto en la relación costo-beneficio derivadas del uso de estos marcadores y la determinación de la supervivencia derivada de los casos diagnosticados y omitidos por cada test según un modelo de supervivencia Log-rank básico y comparándolos dentro de un modelo de regresión de Cox.

Otra pregunta interesante de abordar en otro estudio que surja de este sería el determinar en qué medida la incorporación de este algoritmo, si alguna, repercute en la supervivencia de estos pacientes en comparación con la determinación aislada de los otros marcadores y si su uso, en ese caso, reduce de manera estadística y clínicamente significativa la morbilidad y tasas de mortalidad que resultan del diagnóstico no oportuno.

La propuesta del diseño de un algoritmo pronóstico de carcinoma ovárico más eficiente en relación a la evidencia señalada y relación costo-beneficio empleando los marcadores tumorales disponibles y su interpretación integrativa a partir de un estudio practicado a nivel local, contribuiría en sistematizar y orientar a los médicos en la detección oportuna de esta patología y así reducir la morbilidad y mortalidad asociadas con protocolos poco específicos de abordaje.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moszynski R, Szubert S, Szpurek D, et al. Usefulness of the HE4 biomarker as a second-line test in the assessment of suspicious ovarian tumors. *Archives of gynecology and obstetrics*, 2013, p. 1-7.
2. Li F, Tie R, Chung K, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and ca125 in predicting epithelial ovarian cancer: A meta-analysis. *BMC cancer*, 2012, vol. 12, no 1, p. 258.
3. Hatzipetros I, Gocze PM, Cziraky K, et al. Assessment of cells in the ascitic fluid of women with ovarian hyperstimulation syndrome: the clinical implications for subsequent ovarian malignancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2013, vol. 11, no 1, p. 91.
4. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek O, et al. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagnostic pathology*, 2013, vol. 8, no 1, p. 11.
5. Kalapotharakos G, Ascitto C, Henic E, et al. High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *Journal of ovarian research*, 2012, vol. 5, no 1, p. 1-9.
6. O'Shannessy, DJ, Somers EB, Palmer LM, et al. Serum folate receptor alpha, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in ovarian cancer: association to disease stage and grade and comparison to CA125 and HE4. *Journal of ovarian research*, 2013, vol. 6, no 1, p. 29.
7. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, et al. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *Journal of ovarian research*, 2013, vol. 6, no 1, p. 44.
8. Ławicki S, Będkowska GE, Gacuta-Szumarska E, et al. The plasma concentration of VEGF, HE4 and CA125 as a new biomarkers panel in different stages and sub-types of epithelial ovarian tumors. *IJB*, 2013, vol. 2, no 9, p. 9.
9. Hatzipetros I, Gocze Pm, Koszegi T, et al. Investigating the clinical potential for 14-3-3 zeta protein to serve as a biomarker for epithelial ovarian cancer. *Journal of ovarian research*, 2013, vol. 6, no 1, p. 79.
10. Devan, SM, et al. Pattern of Tissue Expression of CA-125 and HE4 in Primary Epithelial Ovarian Tumours and Correlation with Serum CA-125 Levels. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 2013, vol. 14, no 8, p. 4545.
11. Molina R, Escudero JM, Augé JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumor Biology*, 2011, vol. 32, no 6, p. 1087-1095.
12. Van Gorp T, Caldron I, Despierre E., et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of

- Ovarian Malignancy Algorithm. *British journal of cancer*, 2011, vol. 104, no 5, p. 863-870.
13. Alexandre J, Brown C, Coeffic D, et al. CA-125 can be part of the tumour evaluation criteria in ovarian cancer trials: experience of the GCIG CALYPSO trial. *British journal of cancer*, 2012, vol. 106, no 4, p. 633-637.
 14. Anton C, Marino F, Oliveira EI, et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*, 2012, vol. 67, p. 437-441.
 15. Partheen, K; Kristjansdottir, B; Sundfeldt K. Evaluation of ovarian cancer biomarkers HE4 and CA-125 in women presenting with a suspicious cystic ovarian mass. *Journal of gynecologic oncology*, 2011, vol. 22, no 4, p. 244-252.
 16. Kang S, Kim TJ, Seo SS, et al. Prediction of a high-risk group based on postoperative nadir CA-125 levels in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of gynecologic oncology*, 2011, vol. 22, no 4, p. 269-274.
 17. Moore, Richard G, Jabre-Raughley M, Brown AK, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010, vol. 203, no 3, p. 228. e1-228. e6.
 18. Bandiera E, Romani C, Specchia C, et al. Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2011, vol. 20, no 12, p. 2496-2506.
 19. Burger, Robert A., et al. Phase II trial of bevacizumab in persistent or recurrent epithelial ovarian cancer or primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007, vol. 25, no 33, p. 5165-5171.
 20. Xu JL, Commins J, Partridge E, et al. Longitudinal evaluation of CA-125 velocity and prediction of ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2012, vol. 125, no 1, p. 70-74.
 21. Nolen BM.; Lokshin A. Multianalyte assay systems in the differential diagnosis of ovarian cancer. *Expert opinion on medical diagnostics*, 2012, vol. 6, no 2, p. 131-138.
 22. Bast JR, Robert C, et al. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2012, vol. 22, no Suppl 1, p. S5.
 23. Urban N, Thorpe J, Karlan B, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 2012, vol. 21, no 11, p. 2087-2094.
 24. Moon JH, Lee HJ, Kang WD, et al. Prognostic value of serum CA-125 in patients with advanced epithelial ovarian cancer followed by

- complete remission after adjuvant chemotherapy. *Obstetrics & Gynecology Science*, 2013, vol. 56, no 1, p. 29-35.
25. Chung SH, Lee SY, Ju Woong, et al. Clinical efficacy of serum human epididymis protein 4 as a diagnostic biomarker of ovarian cancer: A pilot study. *Obstetrics & gynecology science*, 2013, vol. 56, no 4, p. 234-241.
 26. Yang Z, Luo Z, Zhao B, et al. Diagnosis and preoperative predictive value of serum HE4 concentrations for optimal debulking in epithelial ovarian cancer. *Oncology Letters*, 2013, vol. 6, no 1, p. 28-34.
 27. Yang Z, Wei C, Luo Z, et al. Clinical value of serum human epididymis protein 4 assay in the diagnosis of ovarian cancer: a meta-analysis. *OncoTargets and therapy*, 2013, vol. 6, p. 957.
 28. Wrzeszczynski KO, Varadan V, Byrnes J, et al. Identification of tumor suppressors and oncogenes from genomic and epigenetic features in ovarian cancer. *PLoS One*, 2011, vol. 6, no 12, p. e28503.
 29. Zhuang, Huiyu, et al. Co-Expression of Lewis y Antigen with Human Epididymis Protein 4 in Ovarian Epithelial Carcinoma. *PloS one*, 2013, vol. 8, no 7, p. e68994.

ANEXOS

	REPORTE HISTOPATOLOGICO	TOTAL
Neoplasias Epiteliales de Ovario	Cistoadenoma Seroso	18
	Cistoadenocarcinoma Seroso	24
	Cistoadenoma Mucinoso	7
	Cistoadenocarcinoma Mucinoso	9
	Carcinoma Endometriode	2
	Carcinoma No Especificado	25
Tumores de Celulas Germinativas	Teratoma	10
	Disgerminoma	2
Tumores del Estroma	Tumor de celulas de granulosa	2
	Fibromas/Fibrotecomas	3
Otras Neoplasias Benignas de Ovario	Quistes Simples Quiste Folicular	16
	No Especificado	11
	Endometrioma	7
	Quistes Complejos Quiste Dermoide	3
	No Especificado	3
Otras Condiciones Ginecologicas	Adenomiosis	1
	Endometriosis	11
	Leiomiomatosis	6
	Quiste Paraovarico	3
	Cancer de Cervix	1
	Cancer de Endometrio	1
	Leiomiosarcoma	1
	Absceso Tubo-ovarico	1
Otros	Hidate de Morgagni	1
	Cancer No Ginecologico/Metastasis ovarica	3
	D27 - Neoplasia Benigna de Ovario Especificada No	13
	C56 - Neoplasia Maligna de Ovario Especificada No	10
	TOTAL HALLAZGOS	194

Tabla 3. Reporte Histopatológico de tumores de ovario diagnosticados en el hospital Teodoro Maldonado Carbo IESS periodo enero 2012 – octubre 2014. **Fuente:** Autor

	SUBTIPOS HISTOLOGICOS		TOTAL
Neoplasias Benignas de Ovario	Epiteliales	25	93
	Quistes	40	
	Tumores de celulas germinativas	10	
	Tumores del Estroma	5	
	Hallazgo Benigno no especificado D27	13	
Neoplasias Malignas de Ovario	Epiteliales	60	74
	Celulas Germinativas	2	
	Metastasis Ovarica	2	
	Malignidad no especificada C56	10	

Tabla 4. Frecuencias por subtipo Histológico de Cáncer. **Fuente:** Autor.

NEOPLASIA MALIGNA POR BIOPSIA SEGÚN FIGO		
CASOS ESTADIFICADOS	N = 54	Frecuencia
Diagnostico de casos Analizados Estadio I	13	24,1%
Diagnostico de casos Analizados Estadio II	11	20,4%
Diagnostico de casos Analizados Estadio III	22	40,7%
Diagnostico de casos Analizados Estadio IV	8	14,8%
TOTAL CASOS REPORTADOS	67	

Tabla 5. Neoplasia maligna por biopsia según estadio FIGO. **Fuente:** Autor.

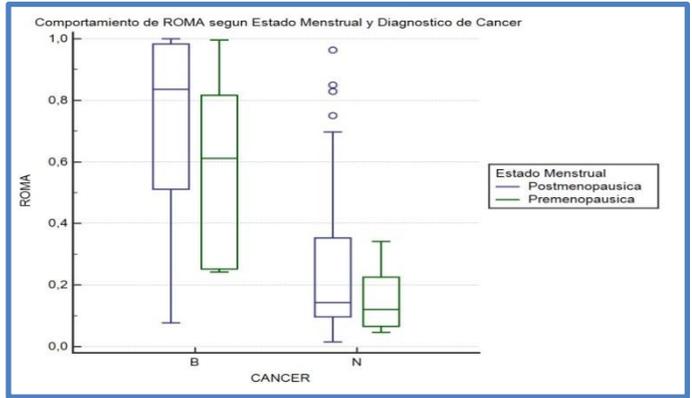
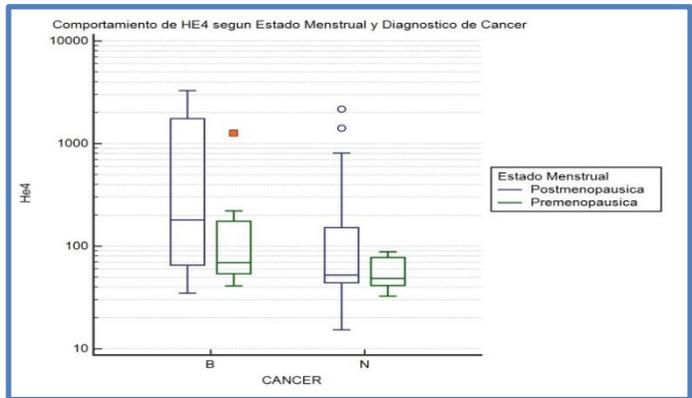
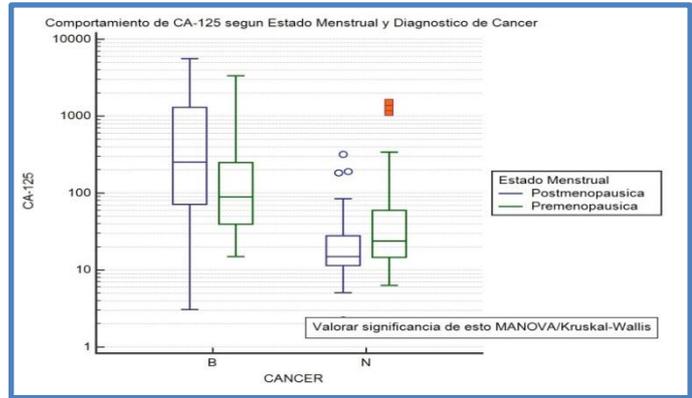


Gráfico 4. Comportamiento marcadores y algoritmo ROMA según estado menstrual y cáncer. arriba= CA-125, medio=HE4, abajo=ROMA. **Fuente:** Autor.

	ESTADIO SEGUN FIGO		TOTAL
I	IA	2	13
	IB	4	
	IC	6	
	N.E.	1	
II	IIA	3	11
	IIB	2	
	IIC	5	
	N.E.	1	
III	IIIA	3	22
	IIIB	4	
	IIIC	12	
	N.E.	3	
IV	IVB	3	8
	N.E.	5	
	N.A.		13
	TOTAL CANCER		67

Tabla 10. Frecuencia de neoplasia maligna según estadio FIGO. **Fuente:** Autor.

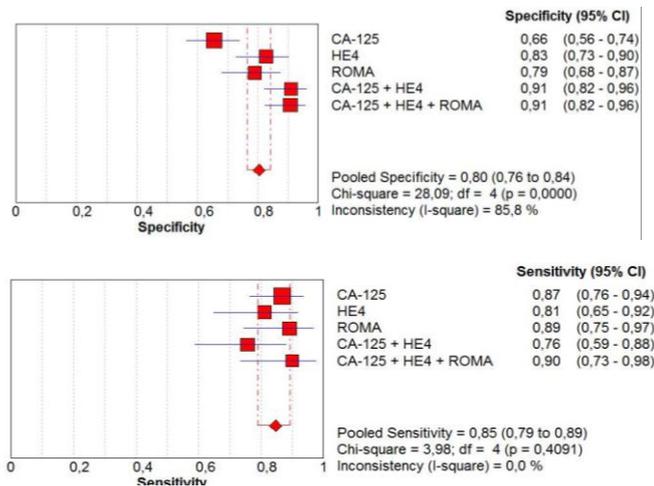


Gráfico 5. Plot de Forest que muestra la diferencia en las variables preprueba entre marcadores. Superior = Comparación Especificidad, inferior= Comparación Sensibilidad. **Fuente:** Autor.