



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO**

Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de
malignidad ovárica

**Trabajo de Titulación para optar al título de Licenciado en
Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico**

Autor:

Peralvo Porras, Lenin Ariel

Tutor:

Mgs. Ramos Campi Yisela Carolina

Riobamba, Ecuador 2023

DECLARATORIA DE AUTORÍA

Yo, Lenin Ariel Peralvo Porras, con cédula de ciudadanía 0502817570, autor del trabajo de investigación titulado: Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de malignidad ovárica, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 10 de noviembre de 2023.



Lenin Ariel Peralvo Porras

C.I: 0502817570

DICTAMEN FAVORABLE DEL PROFESOR TUTOR

Quien suscribe, MsC. Yisela Carolina Ramos Campi catedrático adscrito a la Facultad de Ciencias de la Salud, por medio del presente documento certifico haber asesorado y revisado el desarrollo del trabajo de investigación titulado: Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de malignidad ovárica, bajo la autoría de Lenin Ariel Peralvo Porras; por lo que se autoriza ejecutar los trámites legales para su sustentación.

Es todo cuanto informar en honor a la verdad; en Riobamba, a los 19 días del mes de Septiembre de 2023



MsC. Yisela Carolina Ramos Campi

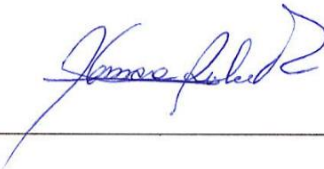
C.I: 1201790456

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de malignidad ovárica** por Lenin Ariel Peralvo Porras, con cédula de identidad número 0502817570, bajo la tutoría de Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi ; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a los 10 días del mes de noviembre.

Mgs. Ximena del Rocío Robalino Flores
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Eliana Martínez Durán
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Mgs. Iván Peñafiel Méndez
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO





Dirección
Académica
VICERRECTORADO ACADÉMICO



SISTEMA DE GESTIÓN DE LA CALIDAD
UNACH-RGF-01-04-08.17
VERSIÓN 01: 06-09-2021

CERTIFICACIÓN

Que, Peralvo Porras Lenin Ariel con CC: 0502817570, estudiante de la Carrera Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud; ha trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de malignidad ovárica", cumple con el 2%, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio URKUND, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 25 de Octubre de 2023



Mgs. Yisela Carolina Ramos Campi
TUTORA

DEDICATORIA

La presente investigación la dedico a mis queridos padres María y Luis quienes me supieron siempre guiar y dar valores a lo largo del tiempo hasta llegar hasta este momento de mi vida siempre les quedaré eternamente agradecido por cada momento vivido y siempre estar a mi lado.

A mis hermanos Luis y Frank quienes han sido de gran apoyo moral en cada momento transcurrido.

A mi abuelita Rosa Naranjo gracias por todo el cariño y tus historias peculiares que me encantaban, aunque no estas con nosotros aquí, siempre permanecerás en nuestros corazones dándonos tu bendición en cada paso que damos.

Un eterno gracias de Lenin

AGRADECIMIENTO

Agradezco primordialmente a mi Dios por haberme permitido estar vivo y por cada mañana, así mismo quiero agradecer a mis padres que me brindaron las enseñanzas primordiales para seguir avanzando y cursando adversidades teniendo el mismo optimismo de principio a fin hasta cumplir mis metas trazadas.

Una eterna gratitud a la Universidad Nacional Chimborazo en especial a la Carrera de Laboratorio Clínico y al personal que labora allí, por darme la oportunidad de crecer y formarme en esta prestigiosa universidad, a sus docentes por impartir sus enseñanzas y consejos, que hoy son el fruto para mi desarrollo tanto personal y profesional.

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO I. INTRODUCCION	13
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	19
MARCADORES TUMORALES	19
Antígeno carbohidrato 125 (CA125)	19
Factores que influyen sobre el marcador CA-125	19
Tumores asociados y CA-125	20
Proteína Epididimal Humana (HE-4)	20
Causas que alteran los niveles de HE-4	20
ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)	21
Índice de riesgo de malignidad ovárica (ROMI)	21
Índice de riesgo de malignidad (RMI)	22
Índice de Copenhague (CPH-I)	22
OVA1	22
OVARIO	22
CÁNCER DE OVARIO	23
Factores etiológicos	23
Manifestaciones clínicas	24
Patogenia	24
Epidemiología	24
Clasificación e Histopatología	25
Cáncer epitelial de ovario	25
Carcinoma seroso	25
Carcinoma seroso de bajo grado (LGCS)	26
Carcinoma seroso de alto grado (HGCS)	26
Carcinomas mucinosos	26

Carcinomas endometrioides	26
Carcinomas de células claras	27
Diagnóstico por estudio de imagen	27
Ultrasonido	27
Tomografía computarizada	27
Resonancia computarizada	27
Estudio histopatológico.....	28
Tratamiento	28
CAPÍTULO III. METODOLOGIA	29
Enfoque de investigación	29
Tipo de investigación.....	29
Según el nivel	29
Según el diseño.....	29
Según la secuencia temporal	29
Según la cronología de los hechos.....	29
Población.....	30
Muestra	30
Criterios de inclusión y de exclusión.....	30
Método de estudio	30
Técnicas y procedimientos	31
Procesamiento estadístico	31
Consideraciones éticas	31
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	33
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	53
BIBLIOGRAFÍA	56
ANEXOS.....	67

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los biomarcadores CA-125, HE-4 e índice ROMA.	33
Tabla 2. Estadísticos descriptivos de sensibilidad y especificidad en marcadores tumorales.	37
Tabla 3. Análisis de los marcadores tumorales solos o en combinación entre el HE-4, CA-125 e índice ROMA mediante la Receiver Operating Characteristic (ROC) para la detección del cáncer de ovario	37
Tabla 4. Algoritmos basados en biomarcadores.	42
Tabla 5. Análisis del rendimiento entre los diferentes índices encontrados.....	44
Tabla 6. Descripción de la sensibilidad, especificidad y AUC por tipo de estado (pre y post menopáusica) por el índice ROMA.	48
Tabla 7. Estadísticos descriptivos de sensibilidad, especificidad y AUC por tipo de estado (pre y post menopáusica) por el índice ROMA.	49
Tabla 8. Valoración del índice ROMA en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas	50

RESUMEN

El cáncer de ovario es una de las neoplasias malignas más comunes del sistema reproductor femenino, teniendo tasas de incidencia y mortalidad muy altas. El objetivo del proyecto de investigación fue considerar la utilidad de los marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de riesgo de malignidad ovárica mediante revisión de revistas científicas, páginas web y libros actualizados. La investigación se llevó a cabo con un nivel descriptivo de diseño documental bibliográfico y no experimental. Con una población de 50 referencias bibliográficas en donde se escogió mediante criterios de inclusión y exclusión hasta conseguir una muestra de 40, tomado de diferentes bases científicas como Pubmed, Elsevier, Scielo y páginas relacionadas con el cáncer. Los resultados obtenidos muestran que la combinación de marcadores tumorales brinda una mayor exactitud, sensibilidad y especificidad en el diagnóstico temprano de cáncer de ovario. Además, el índice ROMA tuvo mejor equilibrio en sensibilidad y especificidad con un valor medio de (84% y 82%) a diferencia de los dos marcadores comparados. Por otra parte, al comparar el rendimiento diagnóstico de los algoritmos encontrados, se tuvo que el índice CPH-I presentó un mejor rendimiento que ROMA, RMI, ROMI y OVA1. Por último, el estado menopáusico donde se evidenció una elevación del índice ROMA fue el postmenopáusico. Se concluye que la combinación del CA-125 y HE-4 para la creación de algoritmos, presentan una mayor aplicación en el diagnóstico de cáncer de ovario y así también ayudaría a orientar hasta cierto punto el trabajo clínico de los médicos.

Palabras claves: algoritmo, marcadores tumorales, cáncer de ovario, estado menopáusico, sensibilidad, especificidad.

ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the most common malignant neoplasms of the female reproductive system, having very high incidence and mortality rates. The research project's objective was to consider the usefulness of tumor markers for determining ovarian malignancy risk algorithms through scientific journals, web pages, and books. The research was conducted in a descriptive level of bibliographic and non-experimental documentary design. With a population of 50 bibliographic references, it was chosen by inclusion and exclusion criteria until a sample of 40 was obtained. It was taken from different scientific bases such as Pubmed, Elsevier, Scielo, and cancer-related pages. The results obtained show that the combination of tumor markers provides greater accuracy, sensitivity, and specificity in the early diagnosis of ovarian cancer. In addition, the ROMA index had a better balance in sensitivity and specificity, with a mean value of (84% and 82%) compared to the two markers.

On the other hand, when comparing the diagnostic performance of the algorithms found, the CPH-I index performed better than ROMA, RMI, ROMI, and OVA1. Finally, the menopausal state in which the ROMA index was elevated was postmenopausal. To conclude, the combination of CA-125 and HE-4 for the creation of algorithms presents a more significant application in the diagnosis of ovarian cancer. It thus would also help guide physicians' clinical work to some extent.

Keywords: Algorithm, tumor markers, ovarian cancer, menopausal status, sensitivity, specificity.



Mgs. Sofia Freire Carrillo

ENGLISH PROFESSOR

C.C. 0604257881

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) se ha caracterizado por una producción incontrolada del tejido ovárico, de la misma forma en el transcurso de los años el CO sigue siendo de origen desconocido. Por lo tanto, esta investigación tiene como objetivo considerar la utilidad de los marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de riesgo malignidad ovárica. Asimismo, la organización Mundial de la Salud (OMS) ha reportado más de 57 millones de muertes, de estas corresponde un 13% de muertes por cáncer, por lo que el cáncer de ovario se ubica en quinto lugar de muertes en mujeres ¹.

El asesino silencioso es el cáncer de ovario el cual frecuentemente no se detecta en una etapa temprana, pero si en una etapa avanzada apareciendo con síntomas leves, que da como consecuencia un tratamiento inoportuno. Más del 70% de los cánceres de ovario no tienen un diagnóstico eficaz en la etapa inicial solo hasta que la enfermedad ya ha progresado encontrándose en una etapa III o IV. En una última investigación se ha visto que la tasa de supervivencia después de 5 años es del 47,4% ².

Según la National Cancer Institute el cáncer de ovario ocupó el séptimo lugar en todo el mundo en mujeres desde el año 2018 apareciendo 240.000 nuevos casos³. El CO ha sido catalogado como la segunda neoplasia maligna después del cáncer de mama en una edad mayor a los 40 años, esto se ha visto con más frecuencia en países desarrollados ². Pese a que se ha tenido conciencia sobre el cáncer, tendencias terapéuticas y supervivencia sigue siendo un desafío en la actualidad al ser diagnosticado de manera temprana debido a la falta o ausencia de signos y síntomas ².

Sin embargo, en mujeres jóvenes el cáncer de ovario es raro con particularidad en menores de 30 años. Por otra parte, el riesgo va aumentando mediante pasa la edad con una alta ocurrencia después de los 50 años y teniendo un diagnóstico entre las edades de 50 y 70 años ¹. En Estados Unidos en el 2012 se dieron 15.500 muertes provocadas por CO pues se le catalogó dentro del cáncer más letal a nivel ginecológico. Provocando que exista una incidencia en este país de 21.290 nuevos casos en el 2015 ¹. De la misma forma la edad más afectada en Estados Unidos es de 65 años teniendo una tasa de supervivencia de 5 años la cual es inferior al 10% para el estadio IV y para el estadio 1A del 80%.

El cáncer va a depender de los países y la etnia. Según, datos publicados por la GLOBOCAN 2018 (Global Cancer Observatory) presentó un registro de incidencia más alto de cáncer de ovario en los Estados Unidos y Europa y una incidencia más baja en Japón. el grupo étnico que tiene una mayor prevalencia son las mujeres caucásicas con 12 por 100.000 mujeres, en mujeres hispánicas 10,3 por 100.000, afroamericanas 0,4 por 100.000 y en mujeres asiáticas 9,2 por 100.000 mujeres. Sin embargo, la población africana tiene el mayor índice de mortalidad, teniendo en cuenta que este grupo étnico tiene una menor prevalencia de tener cáncer de ovario, la mortalidad se debe a factores como la pobreza y poca atención en la salud ⁴.

En Suecia cada año 700 mujeres son diagnosticadas con cáncer de ovario epitelial (COE) y 550 mueren, esto se debe a un mal diagnóstico que reciben, debido a que se requieren muestras quirúrgicas y evaluaciones histopatológicas, pero en ciertos casos una cirugía extensa es innecesaria ⁵. En cambio en Corea del Sur es el décimo cáncer y el más común en las mujeres debido a que tasa de supervivencia fue de cinco años conformando el 64,1%, esto según las estadísticas recogidas en el período 2010-2014 ⁶.

A nivel de Latinoamérica se encuentra una incidencia del 9,2 y una mortalidad del 7,3 por cada 100.000 mujeres relacionado al CO. En el 2018 cuba se ha mantenido en aumento, lo cual esta patología se ubica en séptima posición con 532 casos de CO ⁷. En Colombia aparecen 2.096 casos de CO cada año y 1.154 mujeres mueren, esto en una edad de entre 30 y 84 años. En la actualidad presenta nuevos casos del 12,3 y de mortalidad del 8,3 por cada 100.000 mujeres ⁸.

Por otro lado en Perú el CO es la octava neoplasia más común, así también se ubica como segunda causa de muerte en este país, el INEN en Perú reporto 143.094 casos nuevos de cáncer entre el 2000 y el 2014, entre los cuales 89.717 fueron mujeres, por tanto los casos nuevos de CO fueron del 3,2% es decir 2.840 mujeres⁹.

De la misma forma en Ecuador el CO tuvo una incidencia del 5,8 por cada 100.000 habitantes ubicándose en el noveno puesto respecto a los demás tipos de cánceres. De igual manera, la mortalidad que el CO produce es del 3,8 por cada 100.000 habitantes ubicándose en una baja posición en consideración al resto del mundo ¹⁰.

De la misma forma, según el reporte del INEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censos) en tumores malignos de ovario se registraron 1277 casos entre los cuales oscilaba entre una edad de 55 a 64 años, 336 casos de entre una edad de 45 a 54 años y 281 casos de 65 años a más¹¹. Por consiguiente, en un estudio realizado en el Hospital Metropolitano de Quito se encontró que a mayor edad de las mujeres mayor será el número de pacientes que mueren después del diagnóstico de cáncer de ovario, debido a que presentan una predominancia a partir de los 50 años de edad, en cambio pacientes que presentaron una edad menor no fallecieron, la edad con un mayor porcentaje de fallecimientos fue más de 60 años que obtuvo un 66,7%¹¹.

Según un boletín emitido por la Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA) Núcleo de Quito 2021, menciona que en Quito desde 1985 las tasas de mortalidad e incidencias han venido aumentando significativamente con una incidencia del 1.3% y una mortalidad del 2.8% cada año ¹². Asimismo, en el 2017 se diagnosticaron 90 nuevos casos de cáncer de ovario y se tuvo 50 muertes. Pues esto se relaciona a los modos de vivir de la mujer en la ciudad. Sin embargo, la provincia que ha registrado una mayor incidencia es Loja con el 8,6 de casos por cada 100.000 habitantes seguida de Quito, Cuenca, Guayaquil, El Oro y Manabí ¹³.

Conforme a las estadísticas publicadas por American Cancer Society con actualización en el 2023 menciona que una mujer tiene el riesgo de padecer cáncer de ovario en el transcurso de su vida que en datos aproximados es 1 en 78, al igual que la probabilidad de muerte por el CO en el transcurso de la vida es de 1 en 108 cabe señalar que estas estadísticas no incluyen tumores ováricos de bajo potencial maligno¹⁴.

Desde este último período se ha generado un aumento en los avances de diagnóstico, permitiendo así la supervivencia por estadio teniendo una mayor información acerca de esta patología. Además, la mejora de técnicas quirúrgicas, experiencia en la quimioterapia y el descubrimiento de nuevas terapias como los blancos moleculares. Han permitido que se lleve de mejor manera la correlación y adecuado tratamiento para las mujeres ¹⁵.

Pese a una notable mejora de la cirugía citorreductora y la quimioterapia la mayoría de pacientes mueren a causa de la enfermedad. Cuando el cáncer está solo en los ovarios es decir en el estadio I, el 90% de las pacientes pueden curarse con el tratamiento e incluso cuando la enfermedad ya haya progresado hasta la etapa II. Por lo que el 70% sobrevive más

de 10 años. En la etapa III cuando ya hay una diseminación a la superficie de la cavidad abdominal la supervivencia es del 20%. Teniendo en cuenta que entre 20% a 30% de las mujeres se diagnostican entre un estadio I o II ¹⁶.

El cáncer de ovario se caracteriza por tener una alteración a nivel celular el cual se origina en el epitelio celómico del ovario. Se da una transformación neoplásica debido a que las células están predispuestas a una oncogénesis, es decir una célula normal pasa a convertirse en una célula tumoral o que haya una exposición a un agente oncogénico ¹⁷.

Su clínica se va a presentar de forma tardía lo que dificulta un diagnóstico temprano detectándose en etapas avanzadas, esto se debe a la falta de métodos de cribado poco efectivos que no son implementados como medidas públicas. A pesar de que los pacientes son sometidos a cirugías oncológicas, quimioterapias y radioterapias el pronóstico que reciben es desalentador. De la misma forma, el paciente que se encuentra en un estadio III o IV tienen un período de supervivencia de 5 años aproximadamente que va alrededor de entre un 25-30% ¹⁸.

La Federación internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el Comité Americano Conjunto sobre el Cáncer (AJCC) clasifica al cáncer en cuatro etapas: Etapa I el cáncer se sitúa solo en los ovarios o en las Trompas de Falopio, en la Etapa II este se localiza tanto en los ovarios o trompas de Falopio pero se extiende hacia la zona pélvica, en la Etapa III este tiene una diseminación en la zona extra pélvica o metástasis ganglionar y en la última Etapa IV esta tiene una metástasis de distancia ¹³.

No obstante, un 60% de mujeres con cáncer de ovario presentan una metástasis en el momento del diagnóstico teniendo en cuenta que un 4,4% de las muertes se producen por el CO. Mucho de esto se debe a genes responsables de provocar esta enfermedad así también como factores genéticos y hormonales, teniendo en cuenta que es más frecuente en la menopausia por la falta de producción de ovocitos. Cabe señalar que algunos factores de riesgo como la falta de embarazos y el aumento de la ligadura de las trompas de Falopio también ha sido un incremento a que se den nuevos casos de este tipo de cáncer ¹⁹.

Mujeres que tienen antecedentes familiares relacionados con el cáncer de ovario o una alteración hereditaria como es el caso de los genes BRCA1 y BRCA2 tendrán un mayor riesgo en comparación a las mujeres que no presentan antecedentes familiares. Pues estas

mujeres que presentan riesgo hereditario tendrán que someterse a pruebas y asesoramiento genético por la predisposición que tienen para presentar CO²⁰.

En la mayor parte de factores de riesgo se ven reflejados por una actividad fisiológica del ovario ya sea por la menarquia precoz menores de 12 años, menopausia tardía mayor a 52 años y nuliparidad se asocian a un aumento en el cáncer de ovario ²¹. Una alta mortalidad del cáncer de ovario se debe a un crecimiento asintomático del tumor, algunos síntomas más comunes en etapas avanzadas son la fatiga, dolor de espalda constipación, dolor abdominal o síntomas urinarios que suelen darse unos meses antes del diagnóstico por lo que muchos de estos son inespecíficos ¹⁹.

En una encuesta ejecutada en 1.709 mujeres que recibieron diagnóstico con cáncer de ovario mencionaron que dentro de los síntomas tuvieron: fatiga, dolor abdominal y de espalda, estreñimiento y síntomas urinarios durante tres meses, pero el 35% mencionó tener síntomas durante seis a tres meses ²².

En la actualidad el diagnóstico precoz de cáncer de ovario es de suma importancia debido a que se debe de mejorar la tasa de supervivencia de las pacientes contrarrestando las muertes por CO. Por lo que la utilización de marcadores tumorales se ha convertido en un uso común para diferenciar pacientes con alto y bajo riesgo de CO. Como es el Antígeno carbohidrato 125 (CA-125), la Proteína Epididimal Humana (HE-4) y el Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)²³.

El CA-125 en el transcurso de los años ha sido utilizado en el diagnóstico, seguimiento y evaluación eficaz del cáncer de ovario. Aunque en la aplicación clínica está limitada debido a que este marcador se eleva en diversos tipos de cáncer no solo en el ovario²⁴. Por otro lado la incorporación de la Proteína Epididimal Humana (HE-4) como un marcador ginecológico, ha llamado mucho la atención. En virtud de que este marcador está altamente expresado en el cáncer de ovario igual que en tumores benignos y tejidos adyacentes siendo superior al CA-125²³.

Para una mayor detección y mejora en el diagnóstico temprano de cáncer de ovario se ha implementado un algoritmo que es la combinación de los dos marcadores tumorales que son el CA-125 y el HE-4 denominándose como índice ROMA²³. Teniendo una especificidad del 95% y una sensibilidad del 76%²⁵. Asimismo, para que un método sea aceptable para la

detección de cáncer de ovario en una etapa temprana debe de tener una sensibilidad más del 75% y una especificidad al menos del 99,6%²⁶.

En virtud al aumento de casos de pacientes con cáncer en el Ecuador, el Ministerio de Salud Pública por medio de la Dirección de Estrategias de prevención y control han implementado la Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador con el propósito de disminuir la morbimortalidad y mejorar el bienestar de las personas que padecen esta enfermedad²⁷.

¿Es de utilidad la aplicación de los marcadores tumorales para la determinación del riesgo de malignidad ovárica?

La presente investigación es de vital importancia debido a que el cáncer de ovario solo afecta a las mujeres, considerándose como una población vulnerable en la actualidad, por tal razón las mujeres serán las principales beneficiarias con este aporte. Cabe mencionar que este trabajo aporta con una extensa información actualizada debido a la repercusión que ha tenido esta patología en los últimos tiempos, así también contribuye a que las personas tomen más énfasis en esta patología y así se pueda tener un mejor control. Este estudio es factible por la cantidad de información que existe tanto en revistas científicas, datos proporcionados por organizaciones y libros referentes al tema ya mencionado.

El objetivo de este trabajo es considerar la utilidad de los marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de riesgo de malignidad ovárica mediante el análisis de revistas científicas el cual estará dividido en tres ítems.

- Destacar la sensibilidad y especificidad del CA-125 y el HE-4 al determinarse de forma separada y conjunta para el diagnóstico de cáncer de ovario.
- Comparar el Índice ROMA con otros que sirven como un complemento en el diagnóstico temprano del cáncer de ovario.
- Distinguir en qué estado menopáusico se eleva el índice ROMA en mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales (MT) tienen la función de indicar o señalar la presencia o no de una neoplasia. Estos marcadores no son específicos para cada tipo de neoplasia por lo cual se pueden encontrar en un gran número de circunstancias ya sean patológicas o fisiológicas, una señal de alarma de estos marcadores va a ser en su incremento anormal de concentración.

Los MT tienen una clasificación como antígenos unidos a tumores, proteínas, enzimas y metabolitos. Como dato histórico los MT fueron descubiertos por Bence Jones en el año de 1846 en pacientes afectados por osteomalacia y que después fueron identificadas en las cadenas ligeras de las inmunoglobulinas, ya que estas concentraciones se aumentaban en pacientes que padecían mieloma múltiple ²⁸.

El objetivo de estos marcadores es la ayuda en el diagnóstico, planificación y ver la eficacia del tratamiento. Es indispensable saber si dicha elevación es un proceso maligno o benigno. Entre mayor sea la concentración sérica del marcador tumoral mayor será la probabilidad de desarrollar un proceso tumoral²⁸.

Antígeno carbohidrato 125 (CA125)

Es una glicoproteína que se encuentra en el epitelio celómico y mülleriano es decir en el epitelio del aparato genital, pericardio, pleural y peritoneo, aunque sea un proceso benigno puede liberar CA-125 en el suero e incluso en el período de la menstruación. Por ello este se ha sido considerado como un marcador sérico en el carcinoma de ovario, debido que este permite hacer una valoración de una masa así mismo contribuye a diferenciar entre un proceso maligno o benigno y una masa anexial en mujeres postmenopáusicas ²⁸.

En el caso de mujeres premenopáusicas el CA-125 está limitado debido a que se puede elevar en numerosas ocasiones es decir procesos benignos como la endometriosis, la menstruación, cáncer de mama, endometrio y pulmón.

Factores que influyen sobre el marcador CA-125

- Edad: en mujeres premenopáusicas tienen niveles más altos que las pacientes postmenopáusicas²⁹.

- Ciclo menstrual: el nivel del CA-125 es constante durante el periodo menstrual.
- Embarazo: este marcador se aumenta durante el proceso de embarazo en especial en el primer trimestre.
- Tabaco y cafeína: el consumo de estas dos sustancias afecta en el nivel de este marcador haciéndolo disminuir.

Tumores asociados y CA-125

El CA-125 se encuentra elevado en el 82% en pacientes que padecen cáncer de ovario con un valor mayor a 35 U/ml al igual que va a depender del estadio en que se encuentre siendo menor en un estadio inicial. Este marcador presenta una mayor sensibilidad en carcinomas cerosos de la misma manera en adenocarcinomas no ováricos como por ejemplo de mama, páncreas, colon, cérvix en especial si hay metástasis. El CA-125 ha sido recomendado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y las Red Nacional Integral del Cáncer en el diagnóstico de masa anexial o sospecha de un carcinoma residual²⁹.

Proteína Epididimal Humana (HE-4)

Es un péptido de 13 kilo dalton la cual pertenece a la familia de proteínas acidas séricas teniendo un núcleo de 4 enlaces disulfuro. Esta proteína se describió por primera vez en el epidídimo distal aún no tiene una función claramente definida. Se ha caracterizado por estar presente en un inhibidor de proteinasa en función del sistema inmunológico pulmonar, así también en el proceso de maduración espermática. Se ha encontrado en varios tejidos normales, pero en bajas concentraciones en los que se incluyen el epitelio respiratorio y reproductivo este se sobre expresa tanto en subtipos del cáncer de ovario y en ciertos adenocarcinomas como endometrio, mama y pulmón³⁰.

Aprobada por la administración de drogas y alimentos (en sus siglas en inglés FDA) en la ayuda en el monitoreo de progresión y reparación en el cáncer de ovario epitelial. Este marcador tiene mayor sensibilidad en la detección del cáncer ovárico en el estadio I, es decir en una fase asintomática de la enfermedad²⁹.

Causas que alteran los niveles de HE-4

Una insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos, provocando concentraciones 10 veces superior a lo normal, en pacientes con hepatopatías y derrames hay un incremento

moderado. En pacientes sanas también se elevan los niveles de HE-4 esto depende de la edad y el estatus menopáusic²⁹.

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

Este biomarcador surge de la combinación entre el biomarcador HE-4 con el CA-125 teniendo así un aumento en la sensibilidad para la enfermedad maligna de ovario. Este índice ROMA al tener la unión de estos dos marcadores tumorales más el estado menopáusic ya sea pre o postmenopáusic ayudaría a los criterios tanto clínicos y de imagen para así poder distinguir masas tumorales malignas pues el riesgo de presentar cáncer de ovario se debe a las anormalidades que se presenta tanto en los genes BRCA1 y BRCA2 ²⁸.

Este índice ROMA tiene la característica de encontrar el cáncer epitelial de ovario diferenciándose de los procesos benignos. Es importante señalar que este índice no tiene el objetivo de reemplazar el diagnóstico complementario además no se recomienda como un screening de tumores mucinosos o de células germinales ²⁸.

Para calcular el Índice ROMA necesita los siguientes datos esta se detalla en el **Anexo 1**:

- Valores séricos CA-125 y HE4 (U/ml)
- Edad de la mujer
- Estado Menopáusic (pre/posmenopáusic)

Índice de riesgo de malignidad ovárica (ROMI)

Este índice está basado en marcadores como el TK1, HE4 y el CA125 el cual servirá para distinguir tumores malignos de masas benignas ³¹.

La timidina quinasa (TK1) es una enzima que sirve en la regeneración de la timidina en la síntesis y daño del ADN, promoviendo la reparación del ADN cuando existe un daño en el mismo. Esta enzima se eleva en varios tipos de cáncer en los cuales están mama, pulmón, hígado, próstata y colon. Sin embargo TK1 se encontró en el citoplasma de los tejidos de adenocarcinoma seroso de ovario mediante inmunohistoquímica ³¹.

Índice de riesgo de malignidad (RMI)

Es el producto de características morfológicas del ultrasonido, el estado menopáusico y el marcador tumoral sérico CA125. Esto ha sido recomendado por las pautas del Royal College of Obstetricians and Gynecologists (Reino Unido). RMI tiene una sensibilidad combinada del 78 % y una especificidad del 87 %⁵.

Índice de Copenhague (CPH-I)

Este índice se compone por la edad junto a los niveles séricos del HE4 y CA125 este índice tiene una sensibilidad del 69 % y una especificidad del 85 % para la diferenciación de tumores malignos y borderline (BOT). Además varios estudios señalan que CPH-I tiene una sensibilidad mayor o similar al índice ROMA pero una especificidad menor en comparación con el mismo índice ya señalado²⁶.

OVA1

Este es un ensayo aprobado por la FDA la cual determina concentraciones de cinco proteínas CA125, apolipoproteína A-1 (ApoA-1), transtiretina (TTR), transferrina (TF) y $\beta 2$ -microglobulina. Esta prueba va a detectar tumores malignos en una etapa temprana en comparación al CA-125³².

OVARIO

Los ovarios son órganos pares, los cuales se hallan suspendidos dentro de la cavidad peritoneal, situados detrás del útero, unidos a él por el ligamento uteroovárico, y detrás del ligamento ancho a través de un pliegue del peritoneo denominado mesovario, que desempeña dos funciones importantes: producción del gameto femenino y secreción de hormonas esteroideas. Los cuales tienen forma de ovoide como almendra. Cada uno de los ovarios están constituidos por las características que presentan: la corteza y la médula en la imagen 1 se muestra una fotografía de la estructura del ovario que se detalla en el **Anexo 2**³³.

La corteza ovárica conformada por el epitelio de recubrimiento de los ovarios, los folículos ováricos y tejido conjuntivo adyacente, llamado también estroma. El epitelio de recubrimiento es cúbico simple y también ha recibido el nombre de epitelio germinal, dado

que en el pasado se creía que de este epitelio derivaban las células germinales, aunque se dice que es sólo un epitelio de revestimiento.

Debajo del epitelio germinal se encuentra la túnica albugínea, formado por tejido conjuntivo denso irregular y posterior se ubica los folículos ováricos en distintos estadios de desarrollo, rodeados también por fibras de tejido conjuntivo.

CÁNCER DE OVARIO

El cáncer es una enfermedad en donde las células de estos órganos se multiplican de forma descontrolada dando como resultado la formación de tumores malignos. Al considerarse una malignidad provoca que las células cancerosas se diseminen a otros órganos o sitios anatómicos. En etapas iniciales del cáncer se dispone en órganos de la pelvis y en etapas avanzadas afecta toda la membrana que recubre los órganos del abdomen, incluso llegando a los huesos, pulmones e hígado³⁴.

Factores etiológicos

Aún no están bien definidos los factores etiológicos en el cáncer de ovario pese que se ha observado una elevada incidencia. Por otra parte, las mujeres que tienen periodos de ovulación prolongados tendrán una menor incidencia de CO, al igual en aquellas pacientes que tienen menarquia tardía, son multíparas o tienen antecedentes que toma anovulatorios. Teniendo en cuenta que la ovulación posee una característica especial la cual tiene un proceso de reparación en la superficie ovárica favoreciendo así que existan cambios metaplásicos en el epitelio y una degradación de la malignidad³⁵.

Así también la endometriosis se asociado con subtipos histológicos como es el carcinoma endometriode. Por otro lado, la obesidad también se ha asociado con el aumento de este tumor, en cambio la dieta, el alcohol y el tabaco no tienen conexión con el cáncer de ovario³⁵.

De igual modo varios factores genéticos son responsables de producir cáncer de ovario que va de un 10 al 15% siendo los más comunes los genes BRCA-1 o BRCA-2 siendo estos quienes otorgan un aumento en el desarrollo de varias neoplasias. Sin embargo en síndromes hereditarios han observado que el riesgo de padecer cáncer de ovario se incrementa debido a que existen familiares que tienen este tipo de neoplasia³⁵. En el **Anexo 3** se describe la probabilidad de padecer cáncer de ovario con diferentes factores de riesgo.

Manifestaciones clínicas

La presentación más común del cáncer de ovario es subaguda, dado que presentan dolor en la parte abdominal o pélvica, alteración en el ritmo intestinal, hinchazón y síntomas gastrointestinales ya sean vagos o difusos, entre el 75 al 80% de las mujeres se encuentran en estadio avanzado al momento del diagnóstico, frecuentemente se encuentra en estadios III y IV. En el **Anexo 4** se remarcan varios síntomas que son muy constantes ³⁶.

En pacientes que poseen una enfermedad avanzada pueden presentar un derrame pleural y disnea al igual que una obstrucción intestinal. Por lo tanto, la obstrucción puede darse en la etapa final de la enfermedad, además aparecen otras complicaciones como es la paréntesis evacuatoria. Es inusual que una complicación aguda aparezca en la etapa inicial. Es muy raro que pocas mujeres presenten síndromes paraneoplásicos, anemia hemolítica, degeneración a nivel de cerebro u coagulación intravenosa ³⁶.

Patogenia

En los ovarios se pueden presentar ya sea tumores benignos o malignos, de tipo epitelial o conjuntivo, quísticos o solidos o teratomatosos. El tipo de tumor más común son los neoplásicos de un desarrollo folicular es decir son formaciones quísticas que tienen una alteración en el proceso de involución. Por otra parte, en los procesos neoplásicos tienen una constitución histológica ya sea de origen epitelial que tienen un origen del estroma gonadal. Varios tumores benignos no están en un grupo bien definido pues algunos de estos pueden llegar a ser malignos con su evolución pues entre un 80% son tumores benignos³⁷.

Algunos factores de la carcinogénesis en el cáncer de ovario van desde factores genéticos y ambientales tales como la menarquia, la multiparidad, menopausia tardía, historia familiar la edad y la raza. La mayor incidencia se da en mujeres que tienen una edad avanzada teniendo un pico que se ubica en la sexta posición, en menores de 40 años es infrecuente que suceda esto. Hay factores que indican que la paridad, la lactancia y el uso de anticonceptivos al igual que la histerectomía o la ligadura reduciría la aparición de este riesgo ³⁷.

Epidemiología

Los últimos años se ha dado 1,6% de nuevos casos y un 1,9% de fallecimientos debido al cáncer de ovario, por factores hereditarios, genéticos, antecedentes familiares y mutaciones

hereditarias de los genes BRCA1 y BRCA2 los cuales representan entre el 5 y 10% de esta patología¹⁹.

No obstante, en el 2020 la GLOBOCAN reportó una incidencia de 295.414 nuevos casos de cáncer de ovario con un total de 148.799 muertes. En el mundo se tuvo una incidencia del 6,6 por 100.000 mujeres y la mortalidad del 3,9 por 100.000 mujeres. En Ecuador tiene una incidencia del 5,5 por 100.000 y la mortalidad de un 3 por 100.000 mujeres⁴. Las tasas de incidencia de cada país se detalla en el **Anexo 5** y de mortalidad en el **Anexo 6**.

Clasificación e Histopatología

El cáncer de ovario se divide en tres tipos: epitelial que es el más común, de células germinales y del estroma del cordón sexual y dos últimos están alrededor del 5% de todos los cánceres de ovario. El COE tiene cuatro subtipos histológicos: células cerosas, endometrioides, mucusas y claras. En caso de los tumores cerosos se clasifican en dos: carcinomas serosos de alto grado o carcinomas graves de bajo grado. Los carcinomas serosos de alto grado representan entre el 70 y 80% y en carcinomas graves de bajo grado representa menos del 5%. En los subtipos de cáncer de ovario epitelial tenemos al de células claras, mucusas y endometrioides que representan el 10%².

Cáncer epitelial de ovario

Se divide en categorías tumores de tipo I y II, los tumores de tipo I no son tan letales como los de tipo II debido a que son causados por ciclos continuos de ovulación, inflamación y endometriosis. La endometriosis aumenta el riesgo de padecer cáncer de ovario representado entre el 5 y 15%. Los tumores de tipo II presentan un desenlace fatal ya que se diagnostican de forma tardía y a menudo está relacionado con mutaciones en los genes BRCA y alteración del p53 un gen supresor de los tumores².

Carcinoma seroso

El carcinoma seroso constituye entre el 75-80% del carcinoma epitelial de los cuales se dividen en carcinoma seroso de bajo grado y carcinoma seroso de alto grado. De forma histológica son similares fenotípicamente pero su desarrollo molecular es diferente³⁸.

Carcinoma seroso de bajo grado (LGCS)

Este carcinoma es poco frecuente, se presenta en una etapa temprana en una edad de entre 45 y 55 años, tiene un crecimiento lento y una respuesta desfavorable a la quimioterapia. De forma macroscópica son tumores quísticos con zonas solidas de crecimiento con una apariencia verrugosa. En una forma microscópica tiene un crecimiento papilar estas presentan irregularidades con ramificación absorbente y con un revestimiento de múltiples capas celulares además el estroma se puede presentar de dos formas tanto hialino o mixoide. En caso de las células no muestran un pleomorfismo, se asemejan a las células tubáricas con presencia de cilios con o sin componente müllerianos³⁹.

Carcinoma seroso de alto grado (HGCS)

El HGCS se encuentra entre un 85-90% de carcinomas serosos, por lo que ocurre comúnmente en personas de edad avanzada³⁸. Desde un punto de vista histológico está constituido por una proliferación celular con una marcada atipia adoptando así un patrón papilar, glandular y cribiforme con una frecuencia de necrosis. Algunos tumores presentan un crecimiento sólido, transicional de forma aislada o combinada además un infiltrado linfocitario tumoral, con un índice micótico mayor y está asociado con una mutación en el gen BRCA1, apareciendo con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, por lo que tienen una mejor respuesta a la quimioterapia⁴⁰.

Carcinomas mucinosos

Los carcinomas mucinosos (CM) o también denominados carcinomas de tipo intestinal están entre un 2-3% de los carcinomas de ovario, los pacientes son diagnosticados en una etapa temprana teniendo una mejora después de la cirugía. Según su morfología están compuestos por quistes y glándulas de un tamaño variable, las células son altas columnares y estratificadas con un citoplasma que tiene mucina. En la inmunohistoquímica presentan una positividad para CK7 y CK20 y negativos para los receptores hormonales como el de progesterona. Por lo tanto un diagnóstico comprende un muestro exhaustivo³⁸.

Carcinomas endometrioides

Los carcinomas endometrioides (CE) está entre el 10% de los carcinomas de ovario. Estos presentan un bajo grado asociándose con un buen pronóstico. De manera histológica está

compuesto por glándulas siendo parecidas al epitelio endometrial en el perfil inmunohistoquímico es positivo para CK7, PAX8 y receptores hormonales. La FIGO las clasifica en dos grados basados en la apariencia ya sea en áreas sólidas y atípicas nucleares. El CE es más frecuente que aparezca en paciente con Síndrome de Lynch³⁸.

Carcinomas de células claras

Este se presenta en una edad temprana teniendo una asociación con la endometriosis. Se representan como una gran masa pélvica y en algunos casos se presenta de forma bilateral. De forma histológica está compuesto por células claras aplanadas, grandes cuboidales que están cargadas de glucógeno. Para este tipo de carcinoma es de utilidad la inmunohistoquímica a diferencia de otros carcinomas³⁸.

Diagnóstico por estudio de imagen

Ultrasonido

Este se encuentra inmerso de los estudios de primera línea para el diagnóstico de cáncer de ovario y la evaluación de masas anexiales, los más comunes que se utiliza es el ultrasonido transabdominal y transvaginal. Sin embargo, el ultrasonido transvaginal presenta una mejor resolución para el estudio y caracterización de masas anexiales. En caso de la ecografía para la distinción de lesiones malignas tiene una sensibilidad y especificidad de un 98,8%¹⁹.

Tomografía computarizada

Es un método de elección para estadificar el cáncer de ovario debido a que tiene un 90% de precisión, no obstante su sensibilidad varía dependiendo el sitio anatómico. La tomografía computarizada es el estudio de elección para tener una evaluación prequirúrgica del cáncer de ovario y así predecir con éxito la cirugía citorreductora ¹⁹.

Resonancia computarizada

Esta tiene una precisión de entre el 83 y 91% en poder diferenciar de una lesión benigna y maligna, así también al tener una mayor resolución permite detectar una invasión a órganos pélvicos. La resonancia computarizada presenta una superioridad frente a la tomografía al momento de identificar cánceres de origen no ovárico ¹⁹.

Estudio histopatológico

Este estudio será el único que confirme el diagnóstico de la biopsia transoperatoria, es decir una cirugía hecha por laparotomía o laparoscopia. La segunda se hace cuando se sospecha de una tumoración benigna, así también en la cirugía se debe analizar el líquido pleural. Por lo que la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia del cáncer de ovario (FIGO) lo clasifica de la siguiente manera se describe en el **Anexo 7**⁴¹.

Tratamiento

El tratamiento va a depender en que estadio se encuentre el cáncer de ovario, la salpingooforectomía y sin histerectomía es lo más utilizado en un estadio temprano. Lo primero que se debe realizar es una laparotomía que añada el vaciado y análisis del líquido peritoneal. Teniendo en cuenta que al realizar la estadificación del tumor este tiende a aumentar el estadio del cáncer. El estadio del cáncer y las características histológicas permitirán establecer un tratamiento de los cuales se enmarcan los siguientes: cirugía sin tratamiento, cirugía más tratamiento con base de platino y cirugía más esquema que serán combinados con paclitaxel y platino. Además cuando las pacientes presentan un estadio entre el III o IV requieren quimioterapia y citorreducción⁴¹

CAPÍTULO III. METODOLOGIA

Enfoque de investigación

Tiene un enfoque cualitativo debido a que se fundamentó en la revisión y análisis de revistas científicas, relacionados con el tema “Marcadores tumorales para la determinación del algoritmo de malignidad ovárica”.

Tipo de investigación

Según el nivel

La presente investigación fue de un nivel descriptivo en virtud que se realizó una revisión y análisis bibliográfico para detallar la importancia de los marcadores tumorales como ayuda en el diagnóstico de cáncer de ovario donde se detalló, características clínicas y de diagnóstico de Laboratorio del cáncer de ovario, así también información acerca de otros índices similares al ROMA.

Según el diseño

Se elaboró con un diseño de tipo documental y no experimental debido a que esta investigación se basó en estudios de revistas, páginas web de organizaciones de la salud, artículos y libros. Datos que fueron analizados sin necesidad de manipular ninguna de sus variables.

Según la secuencia temporal

Esta investigación fue de tipo transversal ya que esta se realizó en un período de tiempo determinado obteniendo un solo bloque de resultados.

Según la cronología de los hechos

Este trabajo fue de tipo retrospectivo ya que este estudio recogió datos de artículos científicos, informes, libros actualizados y revistas de hechos que ya sucedieron, teniendo en cuenta que se recogió los resultados que se obtuvieron referente a los marcadores tumorales que permiten determinar el algoritmo de malignidad ovárica.

Población

Para esta investigación la población fue establecida con un total de 50 artículos científicos en el cual abordo acerca de los marcadores tumorales que permiten determinar el algoritmo de malignidad ovárica por lo cual se tomó artículos tanto a nivel mundial como regional en las cuales están ProQuest, Redalyc, Elsevier, Scielo, PubMed, Dialnet además sitios web como American Cancer Society, Organización Mundial de la Salud, SOLCA (Sociedad de lucha contra el Cáncer) y libros acerca de anatomía.

Muestra

De un total de 50 artículos científicos se escogió 40 artículos debido a que estos tenían una estrecha relación con la parte medular del tema de los cuales ProQuest (1), Redalyc (5), Elsevier (5), Scielo (5), PubMed (23), Dialnet (1).

Criterios de inclusión y de exclusión

Criterios de inclusión

- Revistas científicas que han sido publicadas en los últimos 10 años
- Páginas web certificadas como American Cancer Society, Organización Mundial de la Salud y la Sociedad de lucha contra el cáncer.
- Revistas que estén estrechamente relacionadas con el tema central y subtemas que son los marcadores tumorales y el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica.

Criterios de exclusión

- Fuentes bibliográficas que no tengan ningún valor científico.
- Revistas que no estén relacionados con los marcadores tumorales y el cáncer de ovario.

Método de estudio

Esta investigación tomo el marco teórico como método de análisis de las revistas, documentos, sitios web con aporte científico y libros proporcionado así información viable para el desarrollo del tema acerca de los marcadores tumorales y el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica.

- **Métodos empíricos**

Análisis documental

El análisis de artículos consistió en comprender acerca de los diferentes marcadores tumorales quienes formaran algoritmos para ver el riesgo de malignidad ovárica.

- **Métodos teóricos**

De la revisión de artículos científicos se pudo conocer los avances que ha tenido el tema en el transcurso de los tiempo hasta la presente fecha y la importancia de seguir investigando en el futuro. Con la investigación de revistas permitió realizar un análisis y una correlación de datos, para así poder determinar la importancia de los marcadores tumorales.

- **Métodos estadísticos**

Análisis de datos, gráficos, porcentajes estadísticos, puntos de corte, promedios, media entre otros.

Técnicas y procedimientos

Se indagó en varios artículos científicos en español e inglés tales como ProQuest, Redalyc, Elsevier, Scielo, PubMed, Dialnet, revistas en inglés como PubMed sitios web como SOLCA, OMS y American Cancer Society. Además, se visualizó los diferentes insertos tanto del CA-125 y HE-4 que se describe en el **Anexo 8 y 9**.

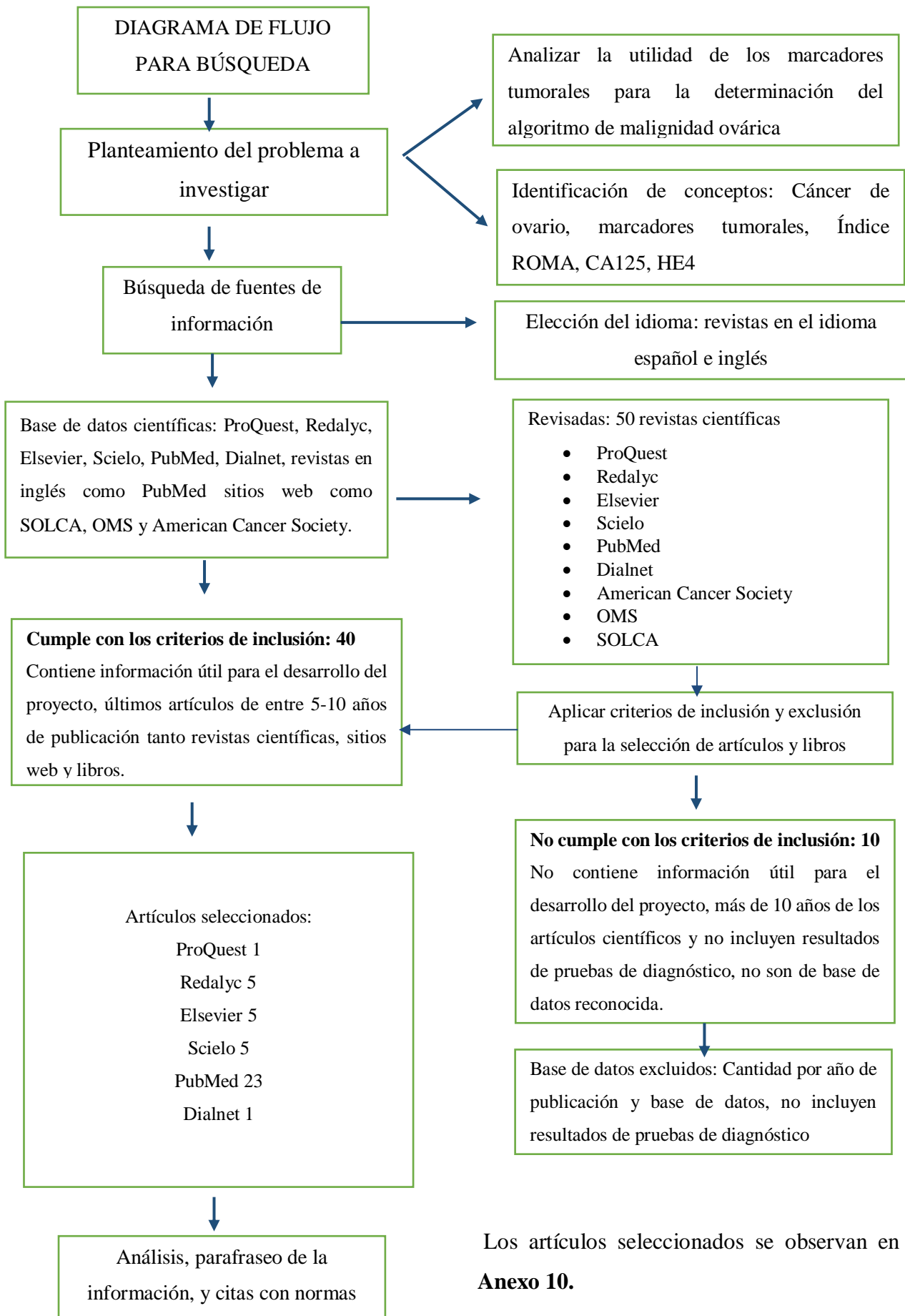
Procesamiento estadístico

Al tratarse de una investigación bibliográfica se recopiló todos los resultados de las revistas para poder analizarlos y poderlo comparar entre sí.

Consideraciones éticas

Por ser un proyecto de revisión bibliográfica no requiere de un comité de bioética debido a que no se manipularan muestras biológicas ni se trabajará con seres humanos, animales y plantas.

Estrategia de búsqueda bibliográfica



Los artículos seleccionados se observan en el **Anexo 10.**

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

RESULTADOS

En este capítulo se describe los resultados obtenidos de las diferentes revistas científicas acerca de la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales además la comparación de los índices y el estado menopáusico todo esto relacionado con el cáncer de ovario.

Sensibilidad y especificidad

En la tabla 1 se muestra un cuadro comparativo entre la sensibilidad y especificidad, obtenidos de diferentes estudios en que se valora el rendimiento diagnóstico del CA-125, HE-4 e índice ROMA. Cabe señalar que la sensibilidad hace referencia la probabilidad de pacientes que efectivamente presentan CO, en cambio que la especificidad es la probabilidad de pacientes que no presenten CO.

Tabla 1. Sensibilidad y especificidad de los biomarcadores CA-125, HE-4 e índice ROMA.

Cita	Descripción	CA-125		HE-4		ROMA	
		S%	SP%	S%	SP%	S%	SP%
Baar et al. ⁴²	En este estudio se incluyó un total de total a 1229, de las cuales 82 eran mujeres con cáncer de ovario y 1147 eran mujeres sin cáncer de ovario	80.5%	92.2%	90.2%	75.6%	87.8%	80.8%
Aslan et al. ⁴³	Para este estudio participaron 84 mujeres que fueron intervenidas quirúrgicamente, cabe señalar que el estudio se realizó antes de la cirugía. De las cuales 65 tenían tumores benignos de ovario y 19 tumores malignos de ovario.	84.2%	49.2%	84.2%	98.4%	84.2%	75.3%

Han et al. ⁴⁴	Un total de 851 mujeres se sometieron a análisis de sangre para marcadores tumorales de las cuales está conformada con 80 mujeres con cáncer de ovario y 771 mujeres con tumores benignos.	65.7%	80.3%	35.2%	96.6%	66.7%	86.8%
Melo et al. ⁴⁵	Un total de 240 pacientes seleccionadas de las cuales 206 tenían un tumor benigno y 34 con un tumor maligno.	76.5%	83.5%	64.7%	94.7%	79.4%	82.5%
Zhang et al. ⁴⁶	Se seleccionaron un total de 373 pacientes que acudieron al Hospital de Cáncer de la Universidad Médica de Tianjin, de las cuales 175 mujeres con tumores benignos, 181 con un tumores malignos y 17 casos con tumores limítrofes.	87.2%	65.71%	66.3%	100%	84.53%	83.43%
Dewan et al. ⁴⁷	El estudio estuvo compuesto por 135 conformadas por 67 mujeres con tumores malignos, 42 con tumores benignos y 26 de un grupo control sano.	85.10%	90.48%	83.6%	100%		
Deveci et al. ⁴⁸	El estudio se llevó a cabo en un total de 93 mujeres de las cuales 32 eran sanas, 30 con tumor ovárico benigno y 31 con cáncer de ovario epitelial	87.1%	80%	83.9%	83.3%		
Wei et al. ²³	En este estudio se seleccionó 158 casos en los que se dividieron en mujeres con cáncer de ovario, enfermedad ovárica benigna y un grupo de control sano.	85.07%	92.31%	75%	97.87%	93.75%	92.55%
Cui et al. ⁴⁹	Para este estudio se recogió 2.117 muestras de mujeres con cáncer de ovario y un grupo de control sano de 3.837 casos.					90%	91%
Kim et al. ⁶	En este estudio se estudiaron 832 mujeres de las cuales se incluyeron 70 mujeres con cáncer de ovario y 762 con tumores benignos de ovario.	71.4%	74.8%	80%	93%		
Suri et al. ⁵⁰	Se escogieron 23.451 casos de los cuales 6.826 pacientes con cáncer de ovario y 16.625 pacientes con control saludable.	84%	73%	73%	90%	86%	79%

Oranratanaphan et al. ⁵¹	Para este estudio requirieron de 281 mujeres de las cuales 225 con tumores benignos y 56 con tumores malignos.	87.9%	46.2%	74.1%	86.5%	79.3%	79.8%
Janas et al. ²⁴	En este estudio participaron un total de 456 mujeres quienes fueron 122 con lesiones malignas y 334 con lesiones benignas.	79.51%	68.86%	78.69%	86.83%	78.69%	81.74%
Wang et al. ²⁵	Participaron un total de 150 pacientes dividiéndose en 50 mujeres con cáncer de ovario, 50 mujeres con tumores benignos de ovario y 50 mujeres adultas sanas	52%	54%	70%	86%	84%	72%
Xi et al. ⁵²	Este estudio se conformó de 75 pacientes que fueron diagnosticadas con cáncer de ovario, 40 con tumores benignos y 35 con un control de mujeres saludables.	88.24%	82.64%	73.53%	100%		
Lee et al. ⁵³	Se incluyeron un total de 46 pacientes de las cuales corresponde 28 con cáncer de ovario y 18 con tumor benigno.	78.6%	83.3%	71.4%	100%	67.9%	94.4%
Hou et al. ⁵⁴	Se incluyo en este estudio 116 pacientes de la cual se dividió en 45 con cáncer de ovario, 21 con tumores benignos y 50 de control sano.	82%	92%	88.8%	88.4%	88%	94%

S: Sensibilidad SP: Especificidad

En la tabla 1 se presenta las diferentes sensibilidades y especificidades de los artículos científicos en donde referente al CA-125 en la investigación de Wang et al.²⁵ destaca que el CA-125 tuvo una menor especificidad y sensibilidad (52% y 54%) a consideración de otras investigaciones, así mismo en investigaciones que tuvieron una baja sensibilidad fue Han et al.⁴⁴ con el 65.7%, Aslan et al.⁴³ con el 49.2%, Zhang et al.⁴⁶ con el 65.7%, Oranratanaphan et al.⁵¹ 46.2% y Janas et al.²⁴ con el 68,8%, teniendo en cuenta que las más bajas son de Oranratanaphan et al.⁵¹ y Aslan et al.⁴³ menores al 50%. Por otro lado, la proteína epididimal las sensibilidades que tuvieron datos bajos fueron Han et al.⁴⁴ con 35.2%, Melo et al.⁴⁵ 64.7% y Zhang et al.⁴⁶ 66.3% siendo la más baja en la investigación de Han et al.⁴⁴. En caso del índice ROMA la sensibilidad menor al 70% fue de Lee et al.⁵⁵ con el 67.9%. Sin embargo, estos marcadores al trabajar de forma separada o combinada la especificidad de todos los datos fueron mayores al 70% considerándose como una buena estimación.

En la muestra del indicador de sensibilidad se observó que en el marcador CA-125 se tuvo un valor medio de $79,69\% \pm 9,65$ con valores máximo y mínimo de 88,24% y 52,0% sucesivamente. El 50% de las investigaciones científicas tienen valores de sensibilidad superiores a 83% y el 75% superiores a 77,0% en este marcador. Mientras, el HE-4 presentó el menor valor promedio, con un registro de $74,54\% \pm 12,92$ y, valores máximo y mínimo de 90,20 y 35,20% respectivamente. Un valor de mediana de 74,55%. Por otra parte, el índice ROMA (Riesgo de Malignidad Ovárica) registró el mayor valor promedio, $82,33\% \pm 7,96$ con valores máximo y mínimo de 93,75 y 66,70% (tabla 2).

En cuanto a la especificidad, el marcador CA-125 registró un valor medio de $80,15\% \pm 15,14$ con registros máximo y mínimo de 92,31 y 46,20% respectivamente. El 50% registró valores superiores a 80,15%. Asimismo, el marcador HE-4 presentó el mayor promedio con un valor de $92,33\% \pm 7,37$, con registros máximo y mínimo de 100,0 y 75,60% sucesivamente. Además, el 50,0% de las investigaciones reveló valores superiores a 93,85% y el valor de mayor repetencia fue 100%. El índice ROMA registró una media aritmética de $84,10\% \pm 7,18$, cuyos valores máximo y mínimo fue de 94,4 y 72,0% respectivamente. Y, una mediana de 82,50% (tabla 2).

Tabla 2. Estadísticos descriptivos de sensibilidad y especificidad en marcadores tumorales.

Estadísticos	Sensibilidad			Especificidad		
	CA-125	HE-4	ROMA	CA-125	HE-4	ROMA
N	16	16	13	16	16	13
Media	79,69	74,54	82,33	75,53	92,33	84,10
Mediana	83,00	74,55	84,20	80,15	93,85	82,50
Moda	52,0 ^a	35,2 ^a	66,7 ^a	46,2 ^a	100,00	72,0 ^a
Desviación	9,65	12,92	7,96	15,14	7,37	7,18
Mínimo	52,00	35,20	66,70	46,20	75,60	72,00
Máximo	88,24	90,20	93,75	92,31	100,00	94,40

Nota. a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño.

Tabla 3. Análisis de los marcadores tumorales solos o en combinación entre el HE-4, CA-125 e índice ROMA mediante la Receiver Operating Characteristic (ROC) para la detección del cáncer de ovario^{23,25,42,46}.

Referencias	Curva ROC con un IC del 95%	Curva ROC con un IC del 95%	Curva ROC con un IC del 95%
	CA-125	HE-4	ROMA
Barr et al. ⁴²	0.927	0.927	0.959
Wei et al. ²³	0.941	0.990	0.994
Wang et al. ²⁵	0.606	0.862	0.743
Zhang et al. ⁴⁶	0.88	0.92	0.93

La tabla 3. presenta la precisión diagnóstica mediante la curva ROC en donde el índice ROMA en tres investigaciones Barr et al.⁴², Wei et al.²³, Zhang et al.⁴⁶ presentan una buena estimación superando a los dos marcadores que trabajan de manera sola, a diferencia en el estudio de Wang et al.²⁵ que HE-4 presento una mejor precisión que CA-125 y el índice ROMA, considerándose que en la misma investigación CA-125 obtuvo un menor valor.

Discusión

El cáncer de ovario en el transcurso de los años ha sido el más frecuente dentro de las mujeres debido a que este cáncer se manifiesta en una etapa tardía, donde la sintomatología no es tan evidente en un estadio temprano, si no que se va manifestando a lo largo que avanza la enfermedad, por lo que según datos publicados por la OMS en el 2022 se ha visto que el CO ha ido aumentando cada año tanto en su incidencia como en su mortalidad. Se ha visto que la población más afectada son mujeres que tienen una edad mayor de los 50 años.

El CO es comúnmente diagnosticado en un estadio avanzado ya cuando se ha generado una metástasis a nivel de otros órganos anexos al ovario, teniendo así una estimación de vida menor a los 5 años desde que han sido diagnosticadas. Al ser evidente esta problemática muchos investigadores han visto métodos de laboratorio que sean útiles en el diagnóstico temprano del CO. Por lo que se ha revisado algunos metaanálisis que tuvieron resultados con respecto a los marcadores tumorales, como es el CA-125 y el HE-4 así también el índice ROMA comparando la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovario.

En el estudio experimental de Baar et al.⁴² se observó una prevalencia de cáncer de ovario de 6,6% (82) para un tamaño de muestra de 1.229 mujeres. Además, sus resultados en la sensibilidad de los marcadores tumorales: CA-125 (80,5%), HE-4 (90,2%) y ROMA (87,8%) se encontraron por encima del valor medio de este estudio, el cual demostró la alta capacidad del indicador para detectar las personas enfermas. Por otro lado, en la especificidad el marcador CA-125 (92,2%) se encontró por encima de valor medio de estudio, mientras que el marcador HE-4 (75,6%) y ROMA (80,8) resultaron estar por debajo en este estudio.

Las investigaciones realizadas por Aslan et al.⁴³, Baar et al.⁴² y Hou et al.⁵⁴ (muestra promedio de 500 pacientes) presentaron valores de sensibilidad en los distintos marcadores tumorales por encima del valor promedio de este estudio. Mientras que en la especificidad,

no se observó una investigación con indicadores superiores al promedio en los marcadores tumorales. Es de resaltar que el marcador tumoral HE-4 obtuvo el mayor valor medio del estudio.

En cuanto a las indagaciones realizadas por Han et al.⁴⁴, su investigación presentó resultados de sensibilidad en los distintos marcadores tumorales por debajo del promedio de este estudio, con un tamaño de muestra de 876 sus resultados expone poca capacidad de estos para detectar las personas con cáncer de ovario. En cuanto al indicador de especificidad de este investigador, todos los marcadores tumorales resultaron por encima del promedio de este estudio, lo cual demostró una gran capacidad para identificar a las mujeres que no tenían dicha patología. Pero el índice ROMA tuvo un mejor equilibrio referente a la sensibilidad y especificidad en comparación con el CA-125 y HE-4.

Por otra parte, en las investigaciones de Dewan et al.⁴⁷ y Deveci et al.⁴⁸ se observó que la sensibilidad de los marcadores tumorales CA-125 y HE-4 fueron superior al promedio en este estudio, con tamaños muestrales superiores a 90 pacientes. Esto evidenció una gran capacidad de estos indicadores de identificar correctamente a las mujeres con cáncer de ovario. Asimismo, en los resultados de Dewan et al.⁴⁷ se apreció que la especificidad de los marcadores tumorales CA-125 y HE-4 registraron valores superiores al promedio en este estudio, lo cual dejó exponer su gran capacidad para identificar a las mujeres sin cáncer.

Dewan et al.⁴⁷ remarca que el HE-4 fue más preciso debido a que este marcador se encontraba en varios tejidos ováricos especialmente cancerosos, teniendo una similitud con el estudio de Melo et al.⁴⁵ y Aslan et al.⁴³ teniendo en cuenta que este mismo marcador tiene la ventaja de distinguir tumores ováricos de un proceso benigno de un maligno.

Dentro de este marco, en las investigaciones de Han et al.⁴⁴, Wei et al.²³ y Lee et al.⁵³ se apreció que la especificidad en todos los marcadores tumorales de ovario de sus investigaciones fueron superiores al promedio de esta investigación, con muestras promedios de 360 mujeres. Esto demostró la capacidad de dichas investigaciones para predecir las mujeres sin patología de cáncer de ovario. Sin embargo, Han et al.⁴⁴ y Lee et al.⁵³ en la sensibilidad de todos los marcadores tumorales sus resultados estuvieron por debajo del promedio en este estudio.

Ahora bien, en las investigaciones de Melo et al.⁴⁵, Dewan et al.⁴⁷ Xi et al.⁵² se observó que la especificidad de los marcadores tumorales CA-125 y HE-4 fueron superiores al promedio en este estudio, con muestras promedio en su indagaciones de 143 mujeres. Esto evidenció una gran capacidad de estos indicadores de identificar correctamente a las mujeres sanas. Al mismo tiempo, en las investigaciones de Melo et al.⁴⁵ los resultados en la sensibilidad de los marcadores CA-125 y HE-4 resultaron por debajo del promedio de este estudio, no siendo efectivo, bajo o poco confiable para identificar correctamente a la mujeres con cáncer de ovarios.

Por otro lado, en el estudio de Janas et al.²⁴ menciona que la característica de tener una baja sensibilidad del CA-15 es debido a la presencia de una endometriosis, tumores benignos de ovario y enfermedades no ginecológicas. Debido en este estudio se tuvieron falsos positivos disminuyendo la sensibilidad de este marcador, correlacionándose así con las anteriores investigaciones.

Es importante señalar que todas las investigaciones que se nombran en la tabla 1 comparten una misma característica en donde tuvieron criterios de inclusión y exclusión en donde se excluyeron pacientes que presentaron una enfermedad hepática, pulmonar y otras enfermedades, además ninguna paciente recibió un tratamiento previo. Esto para que no se vea afectado el rendimiento de los marcadores tumorales.

En particular en la investigación de Oranratanaphan et al.⁵¹ y Kim et al.⁶ señalan que en sus estudios se consiguió una mejor especificidad por parte del HE-4 siendo superior al índice ROMA y al CA-125 coincidiendo con la media obtenida de todos los estudios. Sin embargo, el índice ROMA obtuvo un mejor equilibrio referente a que sus valores no estaban tan alejados entre si pues casi eran los mismos en cuanto a su S y SP (79.3% y 79.8%). En esta última parte de la investigación de Oranratanaphan et al.⁵¹ referente al índice ROMA coincide con el estudio realizado por Cui et al.⁴⁹ no tanto en los valores obtenidos pero si la diferencia que existe entre ellos, es decir casi son similares entre sí. Obteniendo una S y SP (90 % y 91%).

Deveci et al.⁴⁸ menciona que al evaluar el rendimiento diagnóstico se demostró que la combinación del CA-125 y el HE-4 tenía un aumento de la sensibilidad y especificidad siendo más eficaz en la discriminación del tumor ovárico. Así mismo lo señalan estas dos investigaciones de Prskalo et al.⁵⁶ y Hou et al.⁵⁴ que la mejor forma de tener una precisión

diagnóstica es la combinación de estos marcadores proporcionando un índice elevado, a diferencia al ser evaluados de manera individual ya que los valores presentan una diferencia significativa.

Según el metaanálisis realizado por Zhang et al. menciona que el CA-125 sigue siendo el más utilizado en la detección temprana del cáncer de ovario, pero este está limitado a su baja especificidad. Por lo que este tiene que unirse a otros marcadores para tener una mejoría en el diagnóstico. Así mismo lo menciona Suri et al. en su análisis de revista científica, en donde el CA-125 presentó una menor especificidad al ser medido de forma única, a diferencia de trabajar dentro del índice ROMA mejorando así la especificidad en el índice^{26,50}.

Según los datos obtenidos como punto de corte en la curva ROC Barr et al.⁴², Wang et al.²⁵ y Zhang et al.⁴⁶ coinciden que el índice ROMA fue superior al CA-125 y HE-4 obteniendo valores cercanos a 1 esto quiere decir que el índice ROMA puede discriminar tanto pacientes que presentan cáncer de ovario o no. En cambio en el estudio de Wei et al.²³ el mejor marcador con un punto óptimo es el HE-4, en este mismo estudio el Ca-125 tuvo un valor menor por lo que según la interpretación ROC este dato está en un puesto entre regular y malo acercándose a la medida del gráfico es decir que este marcador no está discriminativo debido a que no puede distinguir entre una población de verdaderos positivos de los falsos positivos.

Características de los diferentes índices parecidos al índice ROMA.

Algoritmos

En la tabla 4 y 5 se comparó los diferentes algoritmos encontrados tanto en sus características y su rendimiento diagnóstico.

Tabla 4. Algoritmos basados en biomarcadores.

	Algoritmos	Marcadores tumorales	Herramientas de imagen	Estado de la técnica	Estado del paciente
1	RMI	CA-125	Ultrasonido transvaginal	Utilizado en el Reino Unido y la confirmación de múltiples estudios.	Estado menopáusico
2	OVA 1	CA-125, ApoA1, transtiretina, transferrina y B2 microglobulina.	Ninguno	Usada por la FDA.	Ninguno
3	ROMA	CA-125, HE-4	Ninguno	Aprobada por la FDA de los Estados Unidos.	Estado menopáusico
4	CPH-I	CA125, HE4	Ninguno		Edad
5	ROMI	CA125, HE4, TK1	Ninguno		Estado menopáusico

Fuente: Kumari S.⁵⁷ Zhu et al.³¹Montagnana et al.⁵⁸

En la tabla 4 se describe los cinco algoritmos más importantes como es el RMI, OVA1, ROMA, CPH-I y ROMI. Lo común de estos índices es que los cinco utilizan el CA-125 como un marcador de utilidad para la valoración en el diagnóstico de cáncer de ovario, además el RMI es el único que utiliza como una herramienta de la imagen el ultrasonido transvaginal. Por otra parte, el RMI, ROMA y el ROMI comparten de su fórmula de cálculo el estado menopáusico de las pacientes ayudando así a diferenciar las mujeres

premenopáusicas de las posmenopáusicas. El CPH-I es el único índice que utiliza la edad dentro de su algoritmo. Sin embargo, el OVA1 utiliza cinco marcadores tumorales dentro de su cálculo.

En la tabla 5 se presenta diferentes parámetros en la cual se valoró la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. En los cuales se presenta diferencias entre los índices de malignidad que existe en la actualidad. En el índice ROMA se tuvo que en la sensibilidad y especificidad se obtuvieron resultados similares entre todas las investigaciones, en caso del valor predictivo positivo en las investigaciones de Hada et al.⁵⁹, Elorriaga et al.⁶⁰, Yanaranop et al.⁶¹, Musalhi et al.⁶² Wang et al.⁶³, Carreras et al.⁶⁴ se encontraron valores menores al 70% a diferencia Lu et al.⁶⁵, Zhu et al.³¹, Lumban et al.⁶⁶ y Minar et al.⁶⁷ teniendo valores mayores al 70%. En el valor predictivo negativo se encontró resultados similares pero solo en el estudio de Minar et al.⁶⁷ se obtuvo un valor menor. En el índice RMI la S y SP presento valores similares y en caso del VPP fue menor en todas las investigaciones presentadas a diferencia del VPN la cual fue superior al VPP. En el índice CPH-I en la cual la S y SP obtuvo valores parecidos, cabe señalar que el VPP y el VPN fueron parecidos en comparación al índice ROMA. El ROMI en la única investigación encontrada de Zhu et al.³¹ obtuvo un mejor rendimiento en los aspectos que fueron valorados antes ya expuestos. En el OVA1 presentó una igualdad con respecto a la sensibilidad y en la especificidad Elorriaga et al.⁶⁰ presento un 76.3% superior al de Ueland F.⁶⁸ con un 54%.

Tabla 5. Análisis del rendimiento entre los diferentes índices encontrados.

Cita	ROMA				RMI				CPH-I				ROMI				OVA1			
	S%	SP%	VPP%	VPN%	S%	SP%	VPP%	VPN%	S%	SP%	VPP%	VPN%	S%	SP%	VPP%	VPN%	S%	SP%	VPP%	VPN%
Hada et al. ⁵⁹	80	93	64	91.5	73.3	93.8	68	92.3												
Elorriaga et al. ⁶⁰	90	76.7	62.2	92.9													94	76.3	68.1	95.9
Yanaranop et al. ⁶¹	83.8	78.8	51.7	91.4	78.4	79.6	60.4	90.2												
Musalhi et al. ⁶²	75	88	65	92	77	82	56	93												
Zhu et al. ³¹	83.5	81.6	80.9	84.2									84.6	93.9	92.8	86.8				
Ueland F. ⁶⁸	89	83															94	54		
Tran et al. ⁶⁹	74.2	91.8							87.1	78.5										

Wang et al. ⁶³	72.96	88.19	46.45	75.61					78.7	74.31	70	82.3
Lumban et al. ⁶⁶	80	85	89	75	30	71	60	41				
Liu et al. ⁷⁰									82	88		
Carreras et al. ⁶⁴	84	89	65	95					86	87	65	96
Minar et al. ⁶⁷	71	88	90	68					69	85	86	65

S: Sensibilidad SP: Especificidad VPP: Valor predictivo positivo VPN: Valor predictivo negativo

Discusión

Referente a la tabla 5 Hada et al.⁵⁹ en su estudio comparo el rendimiento del RMI y el ROMA, en donde concluyo que estos índices tienen una similar precisión diagnóstica teniendo una sensibilidad mayor en el diagnóstico del cáncer de ovario, así mismo diferencian de mejor manera los tumores benignos de los malignos, coincidiendo con Musalhi et al.⁶² que habla que son dos índices que tienen una exactitud casi igual. A diferencia de lo que dice Yanaranop et al.⁶¹ que RMI fue el mejor para diferenciar enfermedades cancerosas de las que no son, señalando que tuvo una precisión mayor que ROMA, pero especialmente en mujeres en un estado postmenopáusico.

Además, Yanaranop et al.⁶¹ se refiere a que como RMI utiliza el ultrasonido dentro de su índice, este dependerá de la habilidad del operador confirmando una efectividad buena o deficiente en el diagnóstico de CO, esto fue similar a lo que alega Musalhi et al.⁶² ya que el cálculo de este índice puede verse afectado por un personal no capacitado o poco experimentado, en una buena interpretación del ultrasonido.

En cambio en el estudio Lumban et al.⁶⁶ se tuvo que el índice ROMA mostro una superioridad diagnostica frente a RMI, esto se debe a uno de los parámetros que compone este índice en este caso al ultrasonido pese a que este examen fue realizado por un ginecólogo que tiene buenas habilidades en este tipo de estudio, pero se vio influenciado por factores susceptibles, es decir en la interpretación y validación de este tipo de imágenes. Muchos de estos problemas se dieron en revistas ya mencionadas.

En la investigación de Zhu et al.³¹ es la única que menciona al índice ROMI en donde obtuvo mejores resultados que ROMA tanto en su sensibilidad, especificidad, VPP, VPN y exactitud. El aumento que tiene ROMI en su sensibilidad, es reducir la tasa de diagnósticos erróneos de carcinoma diagnosticados erróneamente como una masa benigna, así también la elevación de la especificidad reduciría las tasas de diagnósticos erróneos de masas benignas diagnosticados erróneamente como un carcinoma. Teniendo en cuenta que TK1 es una enzima precursora del ADN que hace el papel de síntesis y reparación del ADN, mostrándonos que en este estudio tuvo una expresión mayor en tumores malignos.

Elorriaga et al.⁶⁰ menciona que al comparar el índice ROMA con el OVA1, ROMA presento una buena funcionalidad a comparación de cualquier combinación de los biomarcadores.

Refiriéndose que al aumentar la unión de marcadores solo incrementaría el coste de la prueba, mas no aumentaría la sensibilidad y especificidad, pues esta combinación al momento de discriminar una malignidad solo se elevaría mínimamente en la sensibilidad, pero afectaría en el valor de la especificidad. Por lo que en este estudio no se encontró ningún valor en el caso del algoritmo OVA1 que combina marcadores tumorales.

Igual pasa en el estudio de Ueland F.⁶⁸ en donde OVA1 tuvo una elevación del 94% en la sensibilidad, pero su especificidad presento una disminución drástica obteniendo un valor del 54%. Por lo que con la investigación realizada por Elorriaga et al.⁶⁰ estas dos coinciden.

Así mismo Elorriaga et al.⁶⁰ en su metaanálisis concluye que no existe prueba radiológica, clínica, o ecográfica que pueda ser optima en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario. Al unir marcadores complementarios como es el caso de HE-4 y CA-125 se obtendría una mejor sensibilidad, pero no una especificidad, recalcando que esta combinación brindo resultados excelentes, en donde el índice ROMA es un buen predictor en el cáncer de ovario pudiendo sustituir al CA-125.

En la investigación de Tran et al.⁶⁹ alega que el índice CPH-I es de igual de preciso que ROMA lo único que les diferencia es que el primero es más simple pues no depende del estado menopáusico para diferenciar entre un alto o bajo riesgo de cáncer de ovario. Además, estos dos índices fueron más altos en pacientes postmenopáusicas que el grupo de premenopáusicas. Esto se debe que en muchos países las mujeres con masas ováricas no tienen un diagnóstico temprano, por la falta de programas que incentiven a realizarse ultrasonidos o marcadores tumorales. Al igual que el sobrepeso podría influir en un diagnóstico tardío, esto elevaría tasa de este grupo en este estudio.

Por lo que Tran et al.⁶⁹ dice que CPH-I al no ser independiente del estado menopáusico o del ultrasonido, puede ser un método simple pero óptimo para la evaluación de mujeres con sospecha de cáncer de ovario, en el que solo va incluido la edad de la paciente. Pudiendo así reemplazar al índice ROMA en la práctica clínica. Así mismo sucedió en el estudio de Wang et al.⁶³ y Carreras et al.⁶⁴ en donde CPH-I fue más valioso en un diagnóstico temprano de cáncer de ovario. Minar et al.⁶⁷ ratifica estos criterios en su estudio debido a que CPH-I por su alta confiabilidad diagnóstica puede ser utilizado en lugares en donde no existe una ecografía.

En el metaanálisis realizado por Liu et al.⁷⁰ coincide con Tran et al.⁶⁹ y Wang et al.⁶³ que este índice al no estar comprometido con el estado menopáusico aumentaría considerablemente la precisión diagnóstica, debido a que la edad es fácil de obtener. Por lo que Liu et al.⁷⁰ respalda la efectividad de CPH-I.

Índice ROMA según el estado menopáusico.

Tabla 6. Descripción de la sensibilidad, especificidad y AUC por tipo de estado (pre y post menopáusica) por el índice ROMA.

Referencia	Estado menopáusico	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	AUC (IC95%)
Cradic et al. ⁷¹	Premenopáusica	84	95	0.95
	Posmenopáusica	86	92	0.94
Diez M. ⁷²	Premenopáusica	100	77.41	0.92
	Posmenopáusica	93.5	77.7	0.89
Choi et al. ⁷³	Premenopáusica	70	92	0.83
	Posmenopáusica	82	97	0.95
Salim et al. ⁷⁴	Premenopáusica			
	Posmenopáusica	92	78	0.91
Wang et al. ⁷⁵	Premenopáusica	76	85	0.86
	Posmenopáusica	90	79	0.93
Dayyani et al. ⁷⁶	Premenopáusica	83	84.2	84.4
	Posmenopáusica	84.8	84.6	91.7
Ortiz muñoz et al. ⁷⁷	Premenopáusica	90	82	
	Posmenopáusica	94.7	94.1	
Chudecka-Glaz A. ⁷⁸	Premenopáusica	95.8	81	
	Posmenopáusica	95.8	96	
	Premenopáusica	87	80	0.83

Lycke et al.⁵	Posmenopáusica	91	77	0.84
	Premenopáusica	78	92	0.85
Teh et al.⁷⁹	Posmenopáusica	100	71	0.90

Con referencia al indicador sensibilidad en registros de mujeres pre y post menopáusicas se apreció un valor promedio menor en mujer premenopáusicas, $82,57\% \pm 9,55$ con valores máximo y mínimo de $100,0\%$ y $70,0\%$ sucesivamente. Mientras que en el post su registro medio fue de $89,91\% \pm 5,66$ con valores máximo y mínimo de $100,0\%$ y $82,0\%$. El 50% registró valores superiores a $90,50\%$. Por otra parte, en la especificidad las mujeres pre registraron un mayor valor medio, $86,52\% \pm 6,65$. En cuanto a el área bajo la curva ROC (AUC), en las mujeres postmenopáusica este indicador presentó un valor medio mayor con un registro de $0,91 \pm 0,03$, lo cual demuestra una mayor capacidad de discriminar verdaderos positivos; sensibilidad (tabla 7).

Tabla 7. Estadísticos descriptivos de sensibilidad, especificidad y AUC por tipo de estado (pre y post menopáusica) por el índice ROMA.

Estadísticos	Sensibilidad		Especificidad		AUC	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Media	82,57	89,91	86,52	82,04	0,87	0,91
Mediana	83,00	90,50	85,00	78,50	0,85	0,91
Varianza	91,29	32,03	44,19	74,46	0,00	0,00
Desviación estándar	9,55	5,66	6,65	8,63	0,05	0,03
Mínimo	70,0	82,0	77,41	71,00	0,83	0,84
Máximo	100,0	100,0	95,00	97,00	0,95	0,95

Rango | 30,0 18,0 17,59 26,00 0,12 0,11

Tabla 8. Valoración del índice ROMA en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas

Referencia	Estado menopáusico	Número de pacientes seleccionados	Test ROMA alto riesgo	Test ROMA bajo riesgo
Arcos L. ⁸⁰	Premenopáusica		4	16
		50		
	Posmenopáusica		14	16
Sánchez T. y Galarraga E.	Premenopáusica	44	0	44
	Posmenopáusica	68	14	54
Spacir Prskalo et al. ⁵⁶	Premenopáusica	57	6	51
	Posmenopáusica	102	32	70
Melo et al. ⁴⁵	Premenopáusica	9	6	3
	Posmenopáusica	25	21	4
Choi et al. ⁷³	Premenopáusica	319	75	304
	Posmenopáusica	330	252	78
Salim et al. ⁷⁴	Premenopáusica			
	Posmenopáusica	122	113	9
Teh et al. ⁷⁹	Premenopáusica	102	11	91
	Posmenopáusica	27	24	3

En la tabla 8 hace referencia del al estado menopáusico analizado por el índice ROMA, en la cual se destaca el número de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario y de estas se vio que tan preciso es este índice en distinguir un tumor benigno o maligno clasificándolo en un alto o bajo riesgo según el estado menopáusico.

Discusión

El índice ROMA medido en mujeres pre y postmenopáusicas, se encontró que las investigaciones realizadas por Diez M.⁷², Ortiz Muñoz et al.⁷⁷, Chudecka-Głaz A.⁷⁸ y Lycke et al.⁵ en los resultados del indicador de sensibilidad en mujeres pre y postmenopáusicas los registros fueron mayores al valor promedio resultante de este estudio. Esto demostró en dichas investigaciones la capacidad del indicador de predecir la enfermedad correctamente, a las personas que realmente tienen la enfermedad en un estado de pre y postmenopáusicas. Sin embargo, en el indicador de especificidad los resultados en las mujeres pre y postmenopáusicas fueron menores al promedio de este estudio.

Ahora bien, en las investigaciones de Cradic et al.⁷¹ y Teh et al.⁷⁹ los resultados en el indicador de sensibilidad en mujeres pre y postmenopáusicas fueron mayor al promedio obtenido en este estudio, lo cual demostró la capacidad de sus resultados de poder identificar en las mujeres pre y postmenopáusicas aquellas que no tienen la enfermedad.

Finalmente, en la curva ROC, el área bajo la curva (AUC-ROC) en todas las investigaciones en mujeres pre y postmenopáusicas dieron como resultados valores mayores al 0,80 lo que demostró una buena capacidad de discriminación entre mujeres con cáncer de ovario y sin la enfermedad. En otras palabras, son investigaciones cuyos modelos son muy buenos para minimizar los falsos positivos y maximizar los verdaderos positivos, lo que lo convierte en una herramienta confiable en el diagnóstico de la enfermedad. Sin embargo, es de resaltar en este indicador que las investigaciones de Cradic et al.⁷¹, Diez M.⁷² y Dayyani et al.⁷⁶ en mujeres pre y postmenopáusicas arrojaron resultados por encima del promedio en ambos tipos de menopausia.

Referente a la tabla 8 en la investigación de Arcos L.⁸⁰ se estudió un total de 50 pacientes con masas anexiales en donde ROMA detectó 14 pacientes que tuvieron un alto riesgo de cáncer de ovario en un estado postmenopáusico a diferencia de 4 pacientes con alto riesgo en una premenopausia, así mismo en el estudio de Sánchez J. menciona que ROMA identificó 14 mujeres en un alto riesgo y todas pertenecían al estado postmenopáusico, cabe señalar que las pacientes identificadas como alto riesgo eran pacientes con tumores malignos, destacando que el índice ROMA tuvo un 99,7% de asertividad¹⁸. Arcos L. indica que este grupo es el más vulnerable debido al avance de la enfermedad.

Sin embargo, Sánchez J. dice que no se pudo definir la relación existente entre el índice ROMA con el estado menopáusico, dado que el total de la población presentaba un bajo riesgo de tener cáncer de ovario y este grupo pertenecía a mujeres con premenopausia¹⁸.

Así pues, en el estudio de Spacir Prskalo et al.⁵⁶ ROMA pudo discriminar 32 pacientes con alto riesgo de cáncer de ovario en un estado posmenopáusico a diferencia de 6 pacientes en una premenopausia esto se relaciona con el estudio Melo et al.⁴⁵ que de igual manera presentó una predominancia de un alto riesgo en mujeres con posmenopausia, aunque en el misma revista menciona que no se tuvo una elevada sensibilidad del ROMA, pero si presentó una sensibilidad superior en mujeres posmenopáusicas concluyendo que este índice es una herramienta indispensable en este estado menopáusico. De igual manera Choi et al.⁷³ en su estudio se obtuvo una mejor precisión diagnóstica en mujeres posmenopáusicas con un AUC de 0.957.

En cambio, en la investigación de Salim et al.⁷⁴ tuvo una buena discriminación de pacientes en una postmenopausia con un alto riesgo de cáncer de ovario que fueron comprobados histológicamente, en donde ROMA se elevó en 113 de 122 pacientes, consiguiendo así una sensibilidad, especificidad y una precisión diagnóstica muy buena. En el estudio de Chudecka-Głaz A.⁷⁸ ROMA también tuvo una precisión alta en el mismo estado menopáusico pudiéndolos distinguir de un alto o bajo riesgo de cáncer de ovario. Esto concuerda con la investigación de Teh et al.⁷⁹ añadiendo que ROMA es un índice confiable y puede ser útil en un ámbito hospitalario en donde la ecografía este menos disponible.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

Conforme a las investigaciones revisadas referente a la sensibilidad y especificidad del CA-125, HE-4 e índice ROMA se puede concluir que la combinación de marcadores tumorales que constituyen ROMA, obtienen mejores resultados en la precisión diagnóstica a diferencia de ser valorados individualmente, es decir que cuando CA-125 y HE-4 aumentan su valor por ende el índice también lo hará, mejorando así la sensibilidad y especificidad. Por tanto, ROMA presento un valor medio de todas las investigaciones del 82% y 84% con respecto a la sensibilidad y especificidad presentando un mejor equilibrio tanto en descartar pacientes que tienen la enfermedad de las que no. Así mismo HE-4 presento una alta especificidad con un valor promedio de todas las investigaciones del 93% teniendo así que este también servirá como apoyo para confirmar pacientes que no padecen de la patología. De la misma forma, los valores del índice ROMA se encuentran dentro del valor para que un método sea aceptable en la detección de cáncer de ovario. Cabe señalar que muchas de las investigaciones ya no toman mucho en cuenta al CA-125 como un marcador de apoyo en la detección de cáncer de ovario debido a que este al tener una baja sensibilidad no tiene una discriminación tan exacta al distinguir el CO.

De acuerdo a la comparación de algoritmos similares al índice ROMA para obtener un diagnóstico temprano del cáncer de ovario, se concluye que el índice CPH-I presento una mayor exactitud en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario ya que a diferencia de los demás algoritmos, este no depende de factores como el estado menopáusico, el ultrasonido u otros que puede inferir en la precisión pues este índice solo utiliza la edad dentro de su cálculo, debido a que la edad es un dato fácil de obtener. También presento datos similares o superiores a los índices conocidos como es el ROMA y RMI, teniendo en cuenta que el RMI utiliza el ultrasonido dentro de su índice, pero este mismo no ha sido tan eficaz en las investigaciones revisadas. Por consiguiente, el índice CPH-I puede reemplazar a cualquier índice encontrado en esta investigación en la práctica clínica.

En cuanto a la precisión, sensibilidad y especificidad del índice ROMA según el estado menopáusico se obtuvo un buen valor promedio de sensibilidad y especificidad tanto en pre (83% y 85%) y postmenopáusicas (90% y 78%) teniendo una buena detección de pacientes que presentan o no cáncer de ovario. Sin embargo, el estado menopáusico que obtuvo una

mayor puntuación AUC fue el postmenopáusico debido a que estuvo más próximo a 1 presentando un valor de 0.91 teniendo una buena discriminación de verdaderos positivos. Además, se pudo concluir que el estado en que más se presenta una elevación de este índice en mujeres diagnosticadas con CO son pacientes en la postmenopausia debido a la progresión de la enfermedad es decir que se encuentra en estadios avanzados, al igual que la edad de la paciente u obesidad cabe recalcar que cada uno de los datos fue correlacionado histológicamente en cada una de las revistas analizadas.

RECOMENDACIONES

Sin duda la viabilidad de estos marcadores tumorales en la práctica clínica es importante, debido a que estos biomarcadores son útiles en la discriminación si el paciente presenta o no una neoplasia teniendo en cuenta que estos siempre deben ir al conjunto con otros exámenes para así confirmar la neoplasia a tratar, por lo que se recomienda que se continúe realizando investigaciones de otros biomarcadores u algoritmos que apoyen en el diagnóstico dentro del país especialmente en la ciudad de Riobamba contribuyendo para una detección precoz del cáncer de ovario, y así disminuir la incidencia y mortalidad de esta patología que afecta hoy en día a muchas mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pérez Cutiño M, Alonso Remedios A, González Ortega E. Expresión del receptor de factor de crecimiento epidérmico en cáncer de ovario. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2018 [citado 29 de junio de 2023];44:1-11. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0138-600X2018000200018&lng=es&nrm=iso&tlng=es
2. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Semin Oncol Nurs*. 2019;35:151-6.
3. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: ovarian cancer [Internet]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
4. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol*. 2020;9:47.
5. Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 2018 [citado 29 de junio de 2023];151:159-65. Disponible en: [https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258\(18\)31155-7/fulltext](https://www.gynecologiconcology-online.net/article/S0090-8258(18)31155-7/fulltext)
6. Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 2019;33:e22624.
7. González Fernández H, Morales Yera RA, Santana Rodríguez SM, Reinoso Padrón L, Heredia Martínez BE. Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario. *Rev Finlay* [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000400359&lng=en&nrm=iso&tlng=en

8. Martínez-Ospina AP, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A, Martínez-Ospina AP, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Epidemiología de cáncer de ovario colombia 2009- 2016. Revista chilena de obstetricia y ginecología [Internet]. 2019 [citado 29 de junio de 2023];84:480-9. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0717-75262019000600480&lng=es&nrm=iso&tlng=es
9. Alcarraz C, Muñiz J, Mas L, Olivera M, Morante Z, Alvarez M, et al. Citorreducción óptima en cáncer de ovario avanzado tratado con paclitaxel a dosis densa y carboplatino seguido de cirugía de intervalo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas del Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica [Internet]. 2018 [citado 29 de junio de 2023];35:46-54. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2018.v35n1/46-54/>
10. Cancer today [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
11. Rengel MAN, Tamayo JRC, Monteros REDL. Sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad a cinco y diez años en pacientes con cáncer de ovario: Un estudio observacional de centro único. Oncología (Ecuador) [Internet]. 2023 [citado 29 de junio de 2023];33:49-57. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/673>
12. Sociedad de Lucha Contra el Cáncer del Ecuador. Primer Boletín epidemiológico de SOLCA Quito [Internet]. Sociedad Ecuatoriana de Oncología - SEO. 2021 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://seo.com.ec/2021/05/11/primer-boletin-epidemiologico-de-solca-quito/>
13. González KS. COMPORTAMIENTO CUANTITATIVO DEL CA-125 EN EL CÁNCER DE OVARIO EPITELIAL, EN EL HOSPITAL SOLCA, NÚCLEO LOJA. ATENEO [Internet]. 2019 [citado 29 de junio de 2023];21:13-22. Disponible en: <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/98>
14. American Cancer Society. ¿Qué indican las estadísticas clave sobre el cáncer de ovario? [Internet]. [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/acerca/estadisticas-clave.html>

15. Damián Aucancela MC, Cubillo Chungata KE, Basantes Fuenmayor PD, Ruiz Ruiz MG. Principales avances en la investigación clínica del cáncer de ovario: una revisión actualizada. Polo del Conocimiento: Revista científico - profesional [Internet]. 2022 [citado 29 de junio de 2023];7:60. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8331475>
16. Bast RC, Han CY, Lu Z, Lu KH. Next steps in the early detection of ovarian cancer. Commun Med [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023];1:1-3. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s43856-021-00037-9>
17. Ministerio de Salud de Chile. Ovario Epitelial [Internet]. Gobierno de Chile. 2015 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/db835d0231a0115fe0400101640126b7.pdf>
18. Tenesaca JS, Pérez EG. Marcadores tumorales CA125, He4 e índice ROMA en cáncer de ovario. Revista Vive [Internet]. 2022 [citado 29 de junio de 2023];5:927-36. Disponible en: <https://revistavive.org/index.php/revistavive/article/view/251>
19. Oviedo AA, Vanega GP. Cáncer de ovario. Revista Médica Sinergia [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023];6:e690-e690. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/690>
20. Instituto Nacional de Cáncer. Prevención de cánceres de ovario, trompa y primario de peritoneo - NCI [Internet]. 2013 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ovario/paciente/prevencion-ovario-pdq>
21. Dolores Rosique. 10.-Cáncer-de-ovario.-Dolores-Rosique.pdf [Internet]. 2020 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/10.-C%C3%A1ncer-de-ovario.-Dolores-Rosique.pdf>
22. Doubeni CA, Doubeni AR, Myers AE. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. Am Fam Physician. 2016;93:937-44.
23. Wei S, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. Biomedical Reports [Internet]. 2016 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11111>

- 2023];5:41-4. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/br.2016.682>
24. Janas L, Stachowiak G, Glowacka E, Piwowarczyk I, Kajdos M, Soja M, et al. The use of CA125, human epididymis protein 4 (HE4), risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA), risk of malignancy index (RMI) and subjective assessment (SA) in preoperative diagnosing of ovarian tumors. *Ginekol Pol.* 2023;
 25. Wang H, Liu P, Xu H, Dai H. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *Am J Transl Res* [Internet]. 2021 [citado 11 de agosto de 2023];13:14141-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8748147/>
 26. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *IJMS* [Internet]. 2022 [citado 2 de julio de 2023];23:12041. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/12041>
 27. Ministerio de Salud Pública. Estrategia Nacional para la Atención Integral del Cáncer en el Ecuador. [Internet]. 2017. Disponible en: https://aplicaciones.msp.gob.ec/salud/archivosdigitales/documentosDirecciones/dnn/archivos/ac_0059_2017.pdf
 28. Olivares AM, Pereyra DC, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *Ciencia y Salud* [Internet]. 2020 [citado 29 de junio de 2023];4:27-47. Disponible en: <https://revistas.intec.edu.do/index.php/cisa/article/view/1669>
 29. Pizarro R, Rodríguez B, Hernández F, Pupo V, Fernández D. Utilidad clínica del algoritmo de malignidad ovárica en el diagnóstico del cáncer de ovario. *Revista Cubana de Oncología.* 2022;20.
 30. Alegria Baños JA, Prada Ortega DG. Cinética del biomarcador tumoral HE4 como predictor de respuesta a quimioterapia neoadyuvante, en pacientes con cáncer epitelial de ovario avanzado. 2019 [citado 29 de junio de 2023]; Disponible en: <https://repositorio.lasalle.mx/handle/lasalle/2017>

31. Zhu C, Zhang N, Zhong A, Xiao K, Lu R, Guo L. A combined strategy of TK1, HE4 and CA125 shows better diagnostic performance than risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in ovarian carcinoma. *Clinica Chimica Acta* [Internet]. 2022 [citado 29 de junio de 2023];524:43-50. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898121004010>
32. Englisz A, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A. Evaluation of the Potential Diagnostic Utility of the Determination of Selected Immunological and Molecular Parameters in Patients with Ovarian Cancer. *Diagnostics* [Internet]. 2023 [citado 23 de agosto de 2023];13:1714. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/13/10/1714>
33. Fortoul T. *Histología y biología celular, 3e* | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 14 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1995>
34. Gallardo D, Bahena A, Ruvalcaba E. Cáncer de ovario. Una enfermedad poco reconocida, un problema de salud pública. [Internet]. 2018 [citado 1 de agosto de 2023]. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/images/revista/69_1/PDF/ProblemaSalud%20.pdf
35. Redondo Sánchez A, Castelo Fernández B, Gómez Raposo C, Cruz Castellanos P. Cáncer de ovario. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2017 [citado 29 de junio de 2023];12:2024-35. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541217301294>
36. Martelo MP, López VC, González MM, Bañuelos JFC. Cáncer de ovario. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023];13:1518-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000457>
37. Pons Porrata LM, García Gómez O, Salmon Cruzata A, Macías Navarro MM, Guerrero Fernández CM. Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *MEDISAN* [Internet]. 2012 [citado 29 de junio de 2023];16:920-31.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30192012000600013&lng=es&nrm=iso&tlng=es

38. Kossai M, Leary A, Scoazec JY, Genestie C. Ovarian Cancer: A Heterogeneous Disease. *Pathobiology*. 2018;85:41-9.
39. Pelayo Alarcón A, Pascual Martín A. Anatomía patológica de los tumores ováricos del epitelio de superficie-estroma. *Revisiones en cáncer [Internet]*. 2016 [citado 27 de julio de 2023];30:232-47. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5869952>
40. Oaknin A, Guarch R, Barretina P, Hardisson D, González-Martín A, Matías-Guiu X, et al. Recomendaciones para la determinación de biomarcadores en cáncer de ovario epitelial. Consenso nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol [Internet]*. 2018 [citado 27 de julio de 2023];51:84-96. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-patologia-297-articulo-recomendaciones-determinacion-biomarcadores-cancer-ovario-S1699885517300879>
41. Lecuona M, Guerrero A, Leyva L. *Medicina General. Diagnóstico en Oncología*. Elsevier; 2015. 449 p.
42. Barr CE, Funston G, Jeevan D, Sundar S, Mounce LTA, Crosbie EJ. The Performance of HE4 Alone and in Combination with CA125 for the Detection of Ovarian Cancer in an Enriched Primary Care Population. *Cancers (Basel)*. 2022;14:2124.
43. Aslan K, Onan MA, Yilmaz C, Bukan N, Erdem M. Comparison of HE 4, CA 125, ROMA score and ultrasound score in the differential diagnosis of ovarian masses. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49:101713.
44. Han KH, Park NH, Kim JJ, Kim S, Kim HS, Lee M, et al. The power of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm considering menopausal status: a comparison with CA 125 and HE4. *J Gynecol Oncol [Internet]*. 2019 [citado 11 de agosto de 2023];30:e83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6779620/>

45. Melo Â, Veríssimo R, Farinha M, Martins NN, Martins FN. Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38:1140-5.
46. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer.* 2019;43:135-44.
47. Dewan R, Dewan A, Jindal M, Bhardawaj M. Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses. *Asian Pac J Cancer Prev [Internet].* 2019 [citado 11 de agosto de 2023];20:1103-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6948914/>
48. Deveci B, Serdar BS, Kemik PK, Keskin HŞ, Yildirim N, Özdemir N, et al. CA125, YKL-40, HE-4 and Mesothelin: a new serum biomarker combination in discrimination of benign and malign epithelial ovarian tumor. *Turkish Journal of Biochemistry [Internet].* 2019 [citado 11 de agosto de 2023];44:438-51. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tjb-2019-0038/html>
49. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *Cancer Manag Res [Internet].* 2019 [citado 11 de agosto de 2023];11:2545-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6445184/>
50. Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11:17308.
51. Oranratanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S. Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts. *Obstet Gynecol Int.* 2018;2018:7821574.
52. Xi QP, Pu DH, Lu WN. Research on application value of combined detection of serum CA125, HE4 and TK1 in the diagnosis of ovarian cancer. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21:4536-41.

53. Lee SS, Park JS, Lee KB, Jeong DH, Byun JM, Lee SM. Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2021;22:1123-7.
54. Hou X, Liu S, Liu J, Zhou J, Liang Y, Cui L. The performance of Carbohydrate Antigen 125-Thomsen-nouveau and anti-Müllerian hormone combined with CA125, Human epididymis protein 4 and Risk of Malignancy Algorithm in diagnosis for patients with Epithelial ovarian cancer. *Clin Biochem.* 2023;119:110615.
55. Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal.* 2019;33:e22624.
56. Špacir Prskalo Z, Bulić P, Langer S, Gaće M, Puljiz M, Danolić D, et al. Proofs for implementation of higher HE4 and ROMA index cut-off values in ovarian cancer preoperative stratification. *J Obstet Gynaecol.* 2019;39:195-201.
57. Kumari S. Serum Biomarker Based Algorithms in Diagnosis of Ovarian Cancer: A Review. *Ind J Clin Biochem [Internet].* 2018 [citado 10 de agosto de 2023];33:382-6. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s12291-018-0786-2>
58. Montagnana M, Benati M, Danese E. Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Ann Transl Med [Internet].* 2017 [citado 12 de agosto de 2023];5:276. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5515813/>
59. Hada A, Han L ping, Chen Y, Hu Q hong, Yuan Y, Liu L. Comparison of the predictive performance of risk of malignancy indexes 1–4, HE4 and risk of malignancy algorithm in the triage of adnexal masses. *J Ovarian Res [Internet].* 2020 [citado 10 de agosto de 2023];13:46. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183707/>
60. Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, Cristóbal I, Lluca A. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature. *J Pers Med [Internet].* 2021 [citado 10 de agosto de 2023];11:1115. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8624892/>

61. Yanaranop M, Anakrat V, Siricharoenthai S, Nakrangsee S, Thinkhamrop B. Is the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Better Than Other Tests for Predicting Ovarian Malignancy in Women with Pelvic Masses? *Gynecol Obstet Invest* [Internet]. 2017 [citado 11 de agosto de 2023];82:47-53. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/446238>
62. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* [Internet]. 2016 [citado 11 de agosto de 2023];31:336-44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4996955/>
63. Wang Z, Tao X, Ying C. CPH-I and HE4 Are More Favorable Than CA125 in Differentiating Borderline Ovarian Tumors from Epithelial Ovarian Cancer at Early Stages. *Dis Markers* [Internet]. 2019 [citado 11 de agosto de 2023];2019:6241743. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6815620/>
64. Carreras-Dieiguez N, Glickman A, Munmany M, Casanovas G, Agustí N, Díaz-Feijoo B, et al. Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors. *Diagnostics* [Internet]. 2022 [citado 18 de agosto de 2023];12:226. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-4418/12/1/226>
65. Lu M, Fan Z, Xu B, Chen L, Zheng X, Li J, et al. Using machine learning to predict ovarian cancer. *Int J Med Inform*. 2020;141:104195.
66. Lumban M, Nugraha R, Susanto H. COMPARISON OF DIAGNOSTIC ACCURACY BETWEEN THE RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI) AND THE RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM (ROMA) TO ASSUME ANY MALIGNANCY IN OVARIAN TUMOR. *International Journal of Advanced Research* [Internet]. 2016 [citado 17 de agosto de 2023];4:6. Disponible en: <https://www.journalijar.com/article/>
67. Minar L, Felsing M, Cermakova Z, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2018 [citado 18 de agosto de

2023];140:241-6.

Disponible

en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijgo.12371>

68. Ueland FR. A Perspective on Ovarian Cancer Biomarkers: Past, Present and Yet-To-Come. *Diagnostics (Basel)* [Internet]. 2017 [citado 11 de agosto de 2023];7:14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373023/>
69. Tran DT, Vo VK, Le MT, Chuang L, Nguyen VQH. Copenhagen Index versus ROMA in preoperative ovarian malignancy risk stratification: Result from the first Vietnamese prospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2021;162:113-9.
70. Liu H, Ma S, Chen X, Wu H, Wang R, Du M, et al. Diagnostic accuracy of the Copenhagen Index in ovarian malignancy: A meta-analysis. *PLOS ONE* [Internet]. 2023 [citado 17 de agosto de 2023];18:e0286650. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0286650>
71. Cradic KW, Lasho MA, Algeciras-Schimmich A. Validation of the Cut-points Recommended for ROMA Using the Roche Elecsys CA125 and HE4 Assays. *Ann Clin Lab Sci* [Internet]. 2018 [citado 16 de agosto de 2023];48:90-3. Disponible en: <http://www.annclinlabsci.org/content/48/1/90>
72. Díez MM. Evaluación del marcador HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales. 2015;237. Disponible en: https://riuma.uma.es/xmlui/bitstream/handle/10630/13078/TD_MARTINEZ_DIEZ_Marta.pdf?sequence=1
73. Choi HJ, Lee YY, Sohn I, Kim YM, Kim JW, Kang S, et al. Comparison of CA 125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study. *Curr Probl Cancer.* 2020;44:100508.
74. Salim E, Zubairi A, Danish S, Ali U. Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2018;28:440-4.

75. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 2014;35:6127-38.
76. Dayyani F, Uhlig S, Colson B, Simon K, Rolny V, Morgenstern D, et al. Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4 in Connection With Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:1586-93.
77. Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García García A, Covisa Peris A, Perez Ballesteros P, Sanchez Yepes M, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014;35:7249-58.
78. Chudecka-Głaz AM. ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2015;440:143-51.
79. Teh BH, Yong SL, Sim WW, Lau KB, Suharjono HN. Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2018;35:/j/hmbci.2018.35.issue-1/hmbci-2018-0029/hmbci-2018-0029.xml.
80. Arcos L. Determinación del Índice Roma Ca125-He4 y su Relación con el Cáncer de Ovario [Internet]. [Ambato]: Universidad técnica de Ambato; 2016. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/bitstream/123456789/23361/2/Paucar%20Arcos%20Wendy%20Lisbeth.pdf>
81. Le Roch A, Collinet P, Boulanger L, Fournier L, Alexandre J, Bats AS, et al. Cáncer de ovario: diagnóstico, evaluación y estrategia terapéutica. *EMC - Ginecología-Obstetricia* [Internet]. 2015 [citado 29 de junio de 2023];51:1-10. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1283081X15700330>

ANEXOS

Anexo 1. Cálculo y valores de referencia del algoritmo ROMA según del estatus menstrual.

Cálculo del algoritmo ROMA	
Premenopáusica	Posmenopáusica
Índice predictivo (IP)= $2,38 * \ln(HE4) + 0.0626 * \ln(CA125) - 12.0$ ROMA= $\exp(IP) / (1 + \exp(IP)) * 100\%$	Índice predictivo (IP)= $1,04 * \ln(HE4) + 0.732 * \ln(CA125) - 8.09$ ROMA= $\exp(IP) / (1 + \exp(IP)) * 100\%$
Valor de referencia	Valor de referencia
Valor ROMA $\geq 11,4\%$. Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial. Valor ROMA $< 11,4\%$. Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.	Valor ROMA $\geq 29,9\%$ Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial. Valor ROMA $< 29,9\%$ Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Fuente: Pizarro R, Rodríguez B, Hernández F, Pupo V, Fernández D. Utilidad clínica del algoritmo de malignidad ovárica en el diagnóstico del cáncer de ovario. Revista Cubana de Oncología. 2022;20. Disponible en: <https://revoncologia.sld.cu/index.php/onc/article/view/162>

Anexo 2. Estructura del ovario.

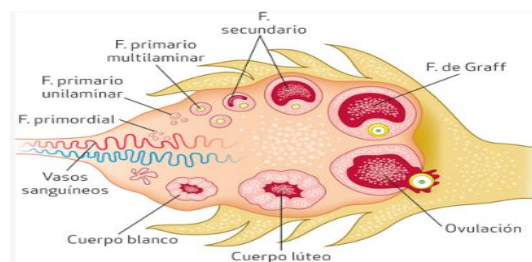


Imagen 1. Estructura del ovario.

Fuente: Fortoul T. Histología y biología celular, 3e | AccessMedicina | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 14 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1995>

Anexo 3. Riesgo de presentar cáncer de ovario en relación con varios factores

	Riesgo relativo	Probabilidad cáncer ovario
POBLACIÓN GENERAL	1.0	1.3-1.5 %
Mutación BRCA 1		35-46%
Mutación BRCA 2		13-23%
Síndrome Lynch		3-14%
Otras mutaciones genéticas:		
BRIP1		5.8%
RAD51C		5.2%
RAD51D		12%
Infertilidad	2.67	
Endometriosis (incremento de riesgo de carcinoma de células claras, endometrioide o escamoso de bajo grado)	2.04-3.05	
Consumo tabaco (incremento de riesgo de carcinoma mucinoso)	2.1	
Dispositivos intrauterinos	1.76	
Anticonceptivos orales	0.73	
Lactancia (más de 12 meses)	0.72	
Ligadura de trompas	0.69	
Embarazos previos	0.71	

Fuente: Dolores Rosique. 10.-Cáncer-de-ovario.-Dolores-Rosique.pdf [Internet]. 2020 [citado 29 de junio de 2023]. Disponible en: <https://svfh.es/wp-content/uploads/2020/11/10.-C%C3%A1ncer-de-ovario.-Dolores-Rosique.pdf>

Anexo 4. Sintomatología del cáncer de ovario se describe varios de los síntomas más persistentes.

Síntomas con más probabilidades que puede padecer mujeres con cáncer de ovario

Dolor abdominal u pélvico, dificultad para comer, frecuencia urinaria e hinchazón

En caso de mujeres con un diagnóstico de cáncer de ovario mencionaron que estos síntomas son persistentes pues estos juegan un factor clave para el diagnóstico de este tipo de cáncer así mismo varios estudios mencionan que estos síntomas se han visto en estadios tempranos.

Mujeres que presentan estos síntomas al cabo de semanas deben de recurrir al médico una evaluación acertada puede llevar a una detección temprana

Fuente: Martelo MP, López VC, González MM, Bañuelos JFC. Cáncer de ovario. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2021 [citado 29 de junio de 2023];13:1518-26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541221000457>

ANEXO 5. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en el año 2020.

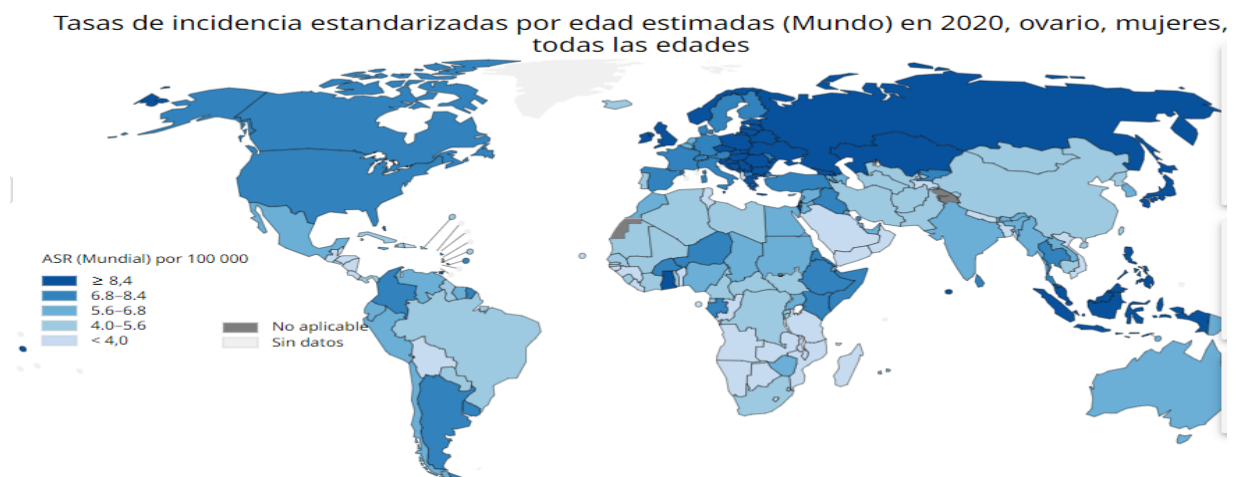


Imagen 2. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad en 2018 todas las edades.

Fuente: GLOBOCAN 2020: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=25&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

ANEXO 6. Tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad en el 2020.

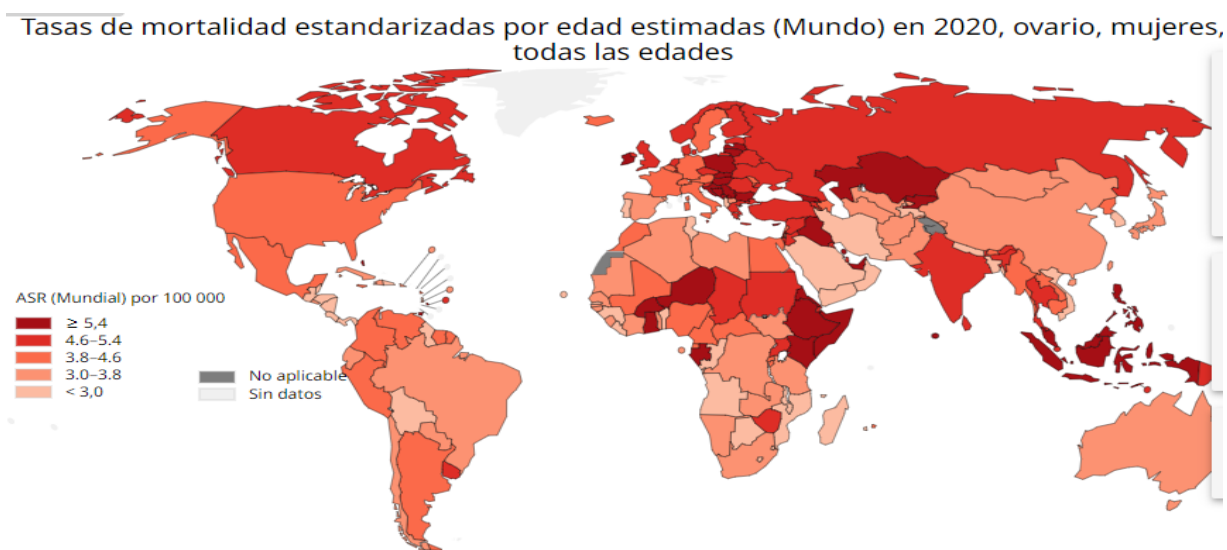


Imagen 3. Tasas estimadas de mortalidad estandarizadas por edad en el 2020 en cáncer de ovario.

Fuente: GLOBOCAN 2020 https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=2&cancer=25&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=0&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

Anexo 7. Clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia del cáncer de ovario (FIGO).

Estadio I	Limitado a los ovarios	20%
IA	Un ovario sin ascitis, sin vegetación, cápsula intacta	
IB	Dos ovarios sin ascitis, sin vegetación, cápsula intacta	
IC	Dos ovarios sin ascitis, sin vegetación, cápsula intacta	

	IA o IB con ascitis, o citología positiva, vegetación o cápsula rota	
Estadio II	Limitado a la pelvis	5%
IIA	Lesión del útero o de las trompas sin ascitis	
IIB	Lesión de otros tejidos pélvicos sin ascitis	
IIC	IIA o IIB con ascitis, citología positiva, vegetaciones o cápsula rota	
Estadio III	Lesión peritoneal abdominopélvica o ganglionar	58%
IIIA	Extensión microscópica del peritoneo o epiplón, sin lesión ganglionar (N-)	
IIIB	Implantes peritoneales ≤ 2 cm, N-	
IIIC	Implantes peritoneales > 2 cm \pm lesión ganglionar (pélvica, inguinal, paraaórtica)	

Estadio IV	Metástasis parenquimatosa, derrame pleural positivo	17%
------------	--	-----

Fuente: Le Roch A, Collinet P, Boulanger L, Fournier L, Alexandre J, Bats AS, et al. Cáncer de ovario: diagnóstico, evaluación y estrategia terapéutica. EMC - Ginecología-Obstetricia. 2015;51:1-10. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(15\)70033-0](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(15)70033-0)

Anexo 8. Inserto del marcador sérico CA-125.



CA 125

Código de producto: 3075-300

Uso previsto: Determinación cuantitativa de la concentración de Antígeno 125 (CA 125) en suero humano por prueba inmunológica de quimioluminiscencia en microplaca.

RESUMEN Y EXPLICACIÓN DE LA PRUEBA:

Cáncer de antígeno 125 (CA-125) es una glicoproteína que se produce en la sangre como de alto peso molecular (> D. 200.000). Las altas concentraciones de este antígeno se asocia con cáncer de ovario y una gama de enfermedades benignas y malignas. A pesar de la especificidad y la sensibilidad de la AC-125 ensayos son un tanto limitados, especialmente en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario, el ensayo ha encontrado un amplio uso en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales, en el seguimiento de la progresión de la enfermedad y respuesta al tratamiento en cáncer de ovario, y en la detección precoz de la recidiva después de la cirugía o la quimioterapia para el cáncer de ovario. La literatura publicada demuestra que séricos elevados de CA-125 se puede observar en pacientes con graves endometriosis, de células claras y carcinoma indiferenciado de ovario. El suero CA-125 se eleva en 1% de lo normal las mujeres sanas, 3% de lo normal las mujeres sanas con enfermedades benignas de ovario, y el 6% de los pacientes con enfermedades no neoplásicas (incluyendo pero no limitado a, durante el primer trimestre del embarazo, la menstruación, endometriosis uterina la fibrosis, salpingitis aguda, enfermedades hepáticas e inflamación del peritoneo o el pericardio). En este método, CA-125 calibrador, muestra del paciente o el control primero se agrega a un pozo cubierto de streptavidina. Biotinilado anticuerpos monoclonales y etiquetados enzima (dirigidos contra epítomos distintos y diferentes de la CA-125) y se mezclan los reactivos. Reacción entre los distintos CA-125 anticuerpos y las formas nativas de CA-125 un complejo sándwich que se une con la estreptavidina recubiertos al pozo. Después de la finalización del periodo de incubación es necesario, conjugado a la enzima-CA-125 anticuerpo unido se separa de la enzima no unido-CA-125 conjugado por aspiración o decantación. La actividad de la enzima presente en la superficie del pozo es cuantificada por la reacción con un sustrato adecuado para producir luz. El empleo de varias referencias del suero de la conocida antígeno del cáncer 125 (CA-125) los niveles

de permisos de la construcción de una curva dosis-respuesta de la actividad y la concentración. De la comparación de la curva dosis-respuesta, la actividad de un espécimen desconocido se puede correlacionar con la concentración de CA-125

PRINCIPIO

Ensayo inmunoenzimométrico

Los reactivos esenciales requeridos por un ensayo inmunoenzimométrico de incluir una alta afinidad y especificidad de anticuerpos (enzima e inmovilizado), con el reconocimiento epítipo diferente y distinto, en exceso, y antígeno nativo. En este procedimiento, la inmovilización se produce durante el ensayo en la superficie de una microplaca bien a través de la interacción de estreptavidina revestida en la lucha contra bien y exógeno agregada monoclonal biotinilado CA-125 de anticuerpos.

Mezclando el anticuerpo monoclonal biotinilado, la enzima anticuerpo etiquetado y un suero que contiene el antígeno nativo, los resultados de la reacción entre el antígeno nativo y los anticuerpos, sin competencia o impedimento estérico, para formar un complejo soluble en sándwich. La interacción es ilustrada por la siguiente ecuación:

ka
ENZAb Enz + AGCA-125 + BtnAb (m)
Ab-AGCA-125-BtnAb (m) k
-Un BtnAb (m) = anticuerpo monoclonal biotinilado (Cantidad de la Franquicia)
AGCA-125 = Antígeno Nativo (cantidad variable)
ENZAb
= Anticuerpo marcado con (exceso de cantidad)
ENZAb-AGCA-125-BtnAb (m) = Sandwich del Complejo antígeno-anticuerpo
k = constante de velocidad de la Asociación
ak = tasa constante de disociación
-ASimultaneously, el complejo es depositado en el pozo a través de la reacción de alta afinidad de los anticuerpos con biotina y estreptavidina. Esta interacción se ilustra a continuación:
ENZAb-AGCA-125-BtnAb (m) + StreptavidinC.W. → inmovilizados complejos
StreptavidinC.W. = Estreptavidina inmovilizada en bien
Complejo inmovilizado = Complejo sándwich unido para el bienestar
Una vez se alcanza el equilibrio, la fracción de anticuerpo unido se separa de antígeno desatado por la decantación o aspiración. La actividad de la enzima, determinada por la reacción con un sustrato que genera luz, en la fracción de anticuerpo-limite es directamente proporcional a la concentración de antígeno nativo. Al utilizar varias referencias distintas de suero de los valores de antígeno conocido, una curva dosis-respuesta se pueden generar a partir de la cual la concentración del antígeno de un desconocido puede ser comprobada

RATIVOS

Materiales Provistos:

A. Calibradores de CA 125 1.0 ml/vial – Isonos A-F Seis(6) viales de referencia de Antígeno PSA en niveles de 0(A), 15(B), 50(C), 100(D), 200(E) y 400(F) UI/ml. Almacenar de 2 – 8° C. Se agregó preservativo.

Nota: Los estándares, basados en suero humano, se realizaron con un > afinidad 99% purificada preparación de cáncer de antígeno CA-125. La preparación fue calibrado contra Centocor CA-125 IRMA.

B. Reactivo trazador de CA 125 - 13 ml/vial Un (1) vial conteniendo anticuerpo etiquetado con enzima, IgG mas biotina en buffer , colorante y preservativo. Almacenar de 2 – 8° C

C. Placa de 96 pocillos de reacción cubiertos con estreptavidina y empacada en bolsa de aluminio con un agente desecante. Almacenar de 2 – 8° C

D. Solución de lavado concentrado – 20 ml Un (1) vial conteniendo surfactante en buffer salino. Se agregó preservativo. Almacenar de 2 – 8° C (ver sección Preparación de Reactivos)

E. Reactivo A – 7.0 ml/vial Una (1) botella conteniendo luminal en buffer. Almacenar de 2 – 8° C (ver sección Preparación de Reactivos)

F. Reactivo B – 7.0 ml/vial Una (1) botella conteniendo Peróxido de Hidrógeno (H2O2) en buffer. Almacenar de 2 – 8° C (ver sección Preparación de Reactivos)

G. Inserto de instrucciones.

Nota 1: No usar los reactivos después de su fecha de expiración.

Nota 2: Los reactivos abiertos son estables por sesenta (60) días cuando se almacenan de 2 a 8° C

Nota 3: Los reactivos anteriores son para microplaca de 96 pocillos.

Materiales requeridos pero no Provistos:

- 1.- Pipeta capaz de dispensar 25 ul con precisión de 1.5 %.
- 2.- Dispensador de capacidad: 0.100 ml y a 350 ml con precisión de 1.5 %
- 3.- Lavador de microplacas o una pizeta (opcional).
- 4.- Luminómetro de microplacas.
- 5.- Papel absorbente para secar los pocillos de la microplacas.
- 6.- Cubierta plástica para tapar las microplacas durante las incubaciones.
- 7.- Aspirador al vacío (opcional) para los procesos de lavado.
- 8.- Reloj cronómetro.
- 9.- Materiales de control de calidad.

PRECAUCIONES:

Para uso de diagnóstico *In Vitro*.

No es para usar externa o internamente en humanos o animales.

Por no uso diagnóstico *in vitro* para uso interno o externo en humanos o animales
Todos los productos que contienen suero humano se han encontrado para ser no reactivos para antígeno de superficie de hepatitis B, VIH 1 y 2 y de HCV por los reactivos con licencia del FDA. Puesto que ninguna prueba puede ofrecer completa seguridad de que los agentes infecciosos, todos los productos de suero humano deben ser tratados como potencialmente peligrosos y capaces de transmitir la enfermedad. Los buenos procedimientos de laboratorio para la manipulación de productos sanguíneos se pueden encontrar en el Centro de Control de Enfermedades / Instituto Nacional de Salud, "Bioseguridad en laboratorios microbiológicos y biomédicos," 2ª Edición, 1988, el HHS Publicación No. (CDC) 88-8395.

RECOLECCION Y PREPARACION DE LAS MUESTRAS:

Las muestras se sangre, suero en tipo y las precauciones habituales en la toma de muestras de punciones venosas. Para la comparación exacta de los valores normales establecidos, una muestra de suero de la mañana en ayunas debe ser obtenido. La sangre debe recogerse en un tubo de RedTop venopunción simple, sin aditivos o anticoagulantes. Deje que la sangre se coagule. Centrifugar la muestra para separar el suero de las células.
Las muestras pueden ser refrigeradas a 2-8 ° C durante un periodo máximo de cinco (5) días. Si la muestra (s) no se puede probar en este plazo, la muestra (s) puede ser almacenado a temperaturas de -20 ° C hasta por 30 días. Evitar la repetición de congelación y descongelación. Cuando se analizaron por duplicado, 0,050ml de la muestra se requiere.

A efectos de seguimiento de la enfermedad muestras pareadas se debe utilizar. Las muestras de los últimos sorteos que se almacena congelado y descongelado nunca antes se debe utilizar. Los resultados del kit de prueba no puede ser cambiado cosas.

PREPARACION DE LOS REATIVOS:

1.- Buffer de lavado:

Diluir el contenido de la solución de lavado concentrada en 1,000 ml de agua destilada o desionizada en un depósito adecuado. Almacenar a temperatura ambiente de +20° a +27° C

2.- Solución de reactivo de trabajo:

Almacenar de +2° a +8° C. Determinar la cantidad de reactivo necesario y preparar mezclando en proporciones iguales el reactivo A y reactivo B en un depósito limpio.
Por ejemplo agregar 1 ml de A y 1 ml de B para 2 litros de 8 pocillos.

PROCEDIMIENTO DE ENSAYO:

Antes de proceder con el ensayo llevar todos los reactivos, sueros de referencia y controles a temperatura ambiente (20 a +27° C)

1. Marcar los micropocillos para cada suero de referencia, control y muestra de paciente a ser ensayada en duplicado.
NOTA: Cubrir los pocillos sin usar con el sellador de placas, sellar en la bolsa de plástico con desecante, y almacenar a 2-8 °C.
2. Pipetear 0.025 ml (25 ul) del apropiado suero de referencia, control o muestra en los pocillos asignados.
3. Agregar 0.100 ml (100 ul) de reactivo de CA 125 a cada pocillo. Es muy importante dispensar todos los reactivos cerca del fondo del pocillo recubierto.
4. Mover suavemente la placa por 20 a 30 segundos para mezclar y cubrir.
5. Incubar 45 minutos a temperatura ambiente.
6. Descartar el contenido de las micropilacas por decantación o aspiración. Si se decanta dar un golpecito y secar con papel absorbente.
7. Agregar 350 µl de buffer de lavado (ver preparación de reactivos) decantar (golpear y secar) o aspirar. Repetir 4 veces adicionales para un total de 5 lavados. Se puede usar un lavador manual o automático. Seguir las instrucciones del fabricante para el uso apropiado. Si se emplea una pizeta, llenar cada pocillo por inclinación del depósito (evitando formar burbujas) para dispensar la solución de lavado. Decantar la sol. de lavado y repetir el procedimiento 4 veces adicionales.
8. Agregar 0.100 ml (100 ul) de reactivo de trabajo a todos los pocillos (ver Preparación de reactivos). Siempre agregar los reactivos en el mismo orden para minimizar las diferencias en el tiempo de reacción de cada pocillo.
9. Incubar a temperatura ambiente por 5 minutos en oscuridad.
10. Leer las unidades relativas de luz en cada pocillo, por 0.2 – 1.0 segundos, usando un luminómetro de micropilacas. Los resultados deberán ser leídos entre los 30 minutos después e agregar la solución de sustrato.

CONTROL DE CALIDAD

Cada laboratorio debe tener controles en los niveles en el rango bajo, medio y alto para el seguimiento de los resultados del ensayo. Estos controles deben ser tratados como desconocidos y valores determinados en cada procedimiento de prueba realizada. Listas de control de calidad debe mantenerse para seguir el funcionamiento de los reactivos suministrados. Los métodos estadísticos pertinentes deben ser empleados para determinar las tendencias, desviaciones significativas del funcionamiento establecido pueden indicar cambios inadvertidos en condiciones experimentales o la degradación de los reactivos del kit. reactivos frescos deben ser usados para determinar la razón de las variaciones

RESULTADOS

Se usa una curva de respuesta para determinar la concentración de CA 125 en la muestra del paciente.

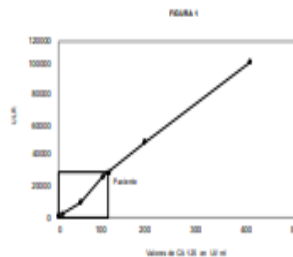
1. Registrar el URL (Unidad de Luz Relativa) obtenido en el impreso del lector de micropilaca como se indica en el ejemplo 1.
2. Plopear las URL para cada suero de referencia versus la concentración de AFP correspondiente en ng/ml en un papel lineal gráfico (no promediar los duplicados de los sueros de referencia antes de plopearlos)
3. Dibujar la curva que mejor se ajusta a través de los puntos plopeados.
4. Para determinar la concentración de CA-125 para un desconocido, localice la media RLU para cada desconocido en el eje vertical de la gráfica, encontrar el punto de intersección de la curva, y leer la concentración (en pg / ml) en el eje horizontal de la gráfica (los duplicados de lo desconocido puede ser un promedio, como se indica). En el siguiente ejemplo, el promedio de RLU's (30388) de la intersección con desconocidos en la curva de calibración (114U/ml) la concentración de CA-125 (ver Figura 1)

Nota 1: Aplicaciones informáticas de reducción de datos diseñado para ensayos de quimioluminiscencia también puede ser utilizado para la reducción de datos. Los duplicados de lo desconocido puede ser un promedio, como se indica (ver Figura 1).
Nota 2: Monobind puede ayudar al laboratorio en la compra e implementación de equipos y software para medir e interpretar los datos de quimioluminiscencia.

Muestra ID	Pozo #	URL (A)	Media URL (B)	Valor (ng/ml)
Cal A	A1	165	322	0
	B1	182		
Cal B	C1	2246	2238	15
	D1	2229		
Cal C	E1	9798	9799	50
	F1	9801		
Cal D	G1	25792	26038	100
	H1	26285		
Cal E	A2	53540	53919	200
	B2	54297		
Cal F	C2	98216	100000	400
	D2	100784		
Paciente	A3	29369	30388	114
	B3	31407		

* Los datos presentados en el Ejemplo 1 y Figura 1 es sólo para ilustración y no debe ser utilizado en lugar de una curva dosis-respuesta preparada con cada ensayo. Además, los RLU de los calibradores han sido normalizados a 100,000 RLU's para el calibrador F (mayor salida de luz). Esta conversión minimiza las diferencias causadas por la eficiencia de los distintos

instrumentos que se pueden utilizar para medir la producción de luz



PARAMETROS DE CONTROL DE CALIDAD

Para que los resultados del análisis sean considerados válidos los siguientes criterios deben cumplirse:

1. La curva dosis-respuesta debe estar dentro de los parámetros establecidos.
2. Cuatro de cada seis piscinas de control de calidad deben estar dentro de los rangos establecidos.

ANALISIS DE RIESGO

A. Performance de la prueba

1. Es importante que el tiempo de reacción en cada pozo se mantiene constante para obtener resultados reproducibles.
2. Pipeteo de muestras no debe extenderse más allá de diez (10) minutos para evitar la deriva del análisis.
3. altamente lipémicas, hemolizadas o muy contaminación de la muestra (s) no debe utilizarse.
4. Si más de un (1) placa se utiliza, se recomienda repetir la curva dosis-respuesta.
5. La adición de reactivos de la señal inicia una reacción química, por lo tanto el reactivo de la señal (s) se debe agregar en la misma secuencia para eliminar cualquier desviación de tiempo durante la reacción.
6. Si no se retira la solución adecuadamente en la aspiración o la decantación (s) puede dar lugar a la réplica pobre ya resultados falsos.
7. Utilizar los componentes del mismo lote. No mezcle los reactivos de diferentes lotes.
8. Paciente con CA -125 ejemplares concentraciones superiores a 400 U puede ser / ml diluida (por ejemplo 1 / 10 o superior) con suero masculino normal (CA -125 <5 U / ml) y se analizaron de nuevo. concentración de la muestra se obtiene multiplicando el resultado por el factor de dilución (10).
9. Precisa y una dosificación precisa, así como después de la hora exacta y los requisitos de temperatura prescrita son esenciales. Cualquier desviación de las instrucciones de uso Monobind los resultados pueden ser inexactos.
10. Todas las normas nacionales aplicables.

reglamentos y leyes, incluyendo pero no limitado a, los procedimientos de laboratorio adecuadas, deben ser estrictamente seguidas para asegurar el cumplimiento y el uso adecuado del dispositivo.

11. Es importante para calibrar todo el equipo por ejemplo, Pipetas, lectores, lavadoras y / o los instrumentos automatizados utilizados con este dispositivo, y para realizar el mantenimiento preventivo de rutina.
12. Análisis de riesgos-como exige el marcado CE IVD Directiva 98/79/CE - para este y otros dispositivos, mediante Monobind, se puede solicitar a través de correo electrónico de Monobind@monobind.com.com.

B. Interpretación

- 1 Los resultados de laboratorio sólo son sólo un aspecto para la determinación de la atención al paciente y no debe ser la única base para la terapia, particularmente si el conflicto resultados con otros determinantes.
- 2 Para los resultados de pruebas válidas, los controles adecuados y otros parámetros deben estar dentro de los rangos de la lista y los requisitos de ensayo.
- 3 Si los estuches de pruebas se alteran, por ejemplo, partes de mezcla de diferentes kits, lo que podría producir resultados falsos de las pruebas, o si los resultados son mal interpretados, Monobind no tendrá ninguna responsabilidad.
- 4 Si la reducción de datos de la computadora controlada se utiliza para interpretar los resultados de la prueba, es imperativo que los valores previstos para los calibradores comprendidos dentro del 10% de las concentraciones asignadas.
- 5 CA-125 tiene una baja sensibilidad y especificidad clínica como marcador tumoral. Clínicamente un CA-125 elevado valor por sí solo no es de valor diagnóstico como una prueba para el cáncer y sólo debe utilizarse en combinación con otras manifestaciones clínicas (observaciones) y los parámetros de diagnóstico

RANGO DE VALORES ESPERADO

El suero CA-125 se eleva en 1% de lo normal las mujeres sanas, 3% de lo normal las mujeres sanas con enfermedades benignas de ovario, y el 6% de los pacientes con enfermedades no neoplásicas (incluyendo pero no limitado a, durante el primer trimestre del embarazo, la menstruación, endometriosis uterina la fibrosis, salpingitis aguda, enfermedades hepáticas e inflamación del peritoneo o el pericardio).

TABLA 1

Valores esperados para el sistema de AFP CLIA Test

Hombres sanos y mujeres no embarazadas y Mujeres: < 35 U / ml

Es importante tener en cuenta que el establecimiento de rangos de valores los cuales pueden ser esperados por un método determinado para una población de "personas normales" depende de una multiplicidad de factores : la especificidad del método, la población

Anexo 9. Inserto del marcador sérico HE-4.

Introducción

La proteína 4 del epitelio humano (HE4) pertenece a la familia de proteínas de núcleo de cuatro disulfuro de suero ácido (WFDC) con propiedades inhibitorias sospechosas de trisina.¹ El gen HE4 codifica una proteína de 13 kD, aunque en su forma glicosilada madura la proteína es aproximadamente 20-25 kD, y consiste en un péptido único que contiene 2 dominios WFDC.^{2,3} HE4 se determinó por primera vez en el epitelio del epitelio distal.⁴ Muestra baja expresión en la epitelia de los tejidos respiratorios y reproductivos, incluido el ovario, pero alta expresión en el ovario tejido canceroso.⁵ También se pueden encontrar altos niveles secretados en el suero de pacientes con cáncer de ovario. HE4 es útil en la evaluación del riesgo de cáncer de ovario epitelial. Como marcador tumoral único, HE4 tuvo la mayor sensibilidad para detectar el cáncer de ovario, especialmente en la enfermedad en estado I, el estado temprano no sintomático. Combinado con otros marcadores como CA125, HE4 puede ayudar a determinar si una masa pélvica es benigna o maligna en mujeres pre y posmenopáusicas.⁶

Principio de medición

Este ensayo se basa en el método sándwich de dos pasos. En el primer paso, se combinan la muestra y las micropartículas recubiertas de anticuerpo HE4. Durante la incubación, el antígeno HE4 presente en la muestra se une al anticuerpo que recubre las micropartículas. Después del lavado, en el segundo paso, se agrega el conjugado enzimático a la mezcla de reacción. Durante la incubación, se genera un complejo entre las micropartículas, el antígeno HE4 dentro de la muestra y los anticuerpos ligados a enzimas mediante reacciones inmunológicas. Se agrega el sustrato quimioluminiscente y el complejo cataliza el sustrato, dando como resultado una reacción quimioluminiscente. La reacción quimioluminiscente resultante se mide como RLU. El RLU es proporcional a la cantidad de HE4 en las muestras.

Materiales suministrados

1. Calibradores

6 viales de calibrador liofilizado A a F. La matriz es tampón Taps-NaCl que contiene BSA. Contiene una selección de conservantes. Calibradores proporcionados listos para usar.

2. Paquete de reactivo

El paquete de reactivos se proporciona listo para usar.

	50*1	100*1	100*2	100*5	50*2
Solución de micropartículas	1.2mL*1	2.3mL*1	2.3mL*2	2.3mL*5	1.2mL*2
Conjugado de enzima	5.5mL*1	11.0mL*1	11.0mL*2	11.0mL*5	5.5mL*2
Diluyente de muestra	3.0mL*1	5.5mL*1	5.5mL*2	5.5mL*5	3.0mL*2

• Solución de micropartículas

Micropartículas recubiertas de anticuerpo monoclonal HE4 de ratón en tampón Taps-NaCl que contiene BSA. Contiene una selección de conservantes.

• Conjugado de enzima

Anti-HE4 monoclonal de ratón marcado con peroxidasa de rábano picante en tampón Tris-NaCl que contiene BSA. Contiene una selección de conservantes.

• Diluyente de muestra

Tampón Taps-NaCl que contiene BSA. Contiene una selección de conservantes.

Assay Analyzers on which the kit can be used

- AutoLumo A2000 Plus
- AutoLumo A2000 Plus B
- AutoLumo A1000

El inmunoensayo de micropartículas quimioluminiscentes (micropartículas CLIA) está diseñado para su uso en el analizador de ensayo, que es AutoLumo A2000 Plus, AutoLumo A2000 Plus B o AutoLumo A1000.

Materiales Requeridos pero no suministrados

1. Analizador de ensayo
2. Vaso (x) de reacción para la muestra y la reacción del reactivo
3. Vaso (x) de muestra o tubo (x) para la muestra que contiene
4. Diluyente Universal
5. Sustrato quimioluminiscente
6. Lavador de sistema para lavar las agujas de pipeteado
7. Tampón de lavado utilizado en el procedimiento de lavado
8. Agua destilada o agua desionizada

Trazabilidad metrológica de calibradores

El mensurando o analito en los calibradores HE4 se puede rastrear hasta los calibradores de trabajo del fabricante. El proceso de trazabilidad se basa en EN ISO 17511. Los valores asignados se establecieron utilizando muestras representativas de este lote de calibrador y son específicos de las metodologías de ensayo de los reactivos. Los valores asignados por otras metodologías pueden ser diferentes. Tales diferencias, si están presentes, pueden ser causadas por sesgos entre métodos.

Advertencias y precauciones

1. Solo para uso profesional.
2. Siga cuidadosamente las instrucciones de uso. No se puede garantizar la fiabilidad de los resultados del ensayo si hay alguna desviación de las instrucciones de estas instrucciones de uso.
3. Consulte la hoja de datos de seguridad del material y el etiquetado del producto para conocer los peligros químicos que pueden estar presentes en este ensayo.
4. Manipule los materiales y desechos potencialmente contaminados de manera segura de acuerdo con los requisitos locales.
5. Este ensayo contiene materiales de origen animal. Los componentes bovinos proceden de países donde no se ha informado de la EEB.
6. No fume, beba, coma ni use cosméticos en el área de trabajo.
7. Use ropa protectora y guantes desechables cuando maneje muestras y reactivos. Lávese las manos después de las operaciones.
8. Realice el ensayo lejos de las malas condiciones ambientales, p.ej. aire ambiente que contenga gas corrosivo de alta concentración, como ácido hipocloroso de sodio, alcalino, acetaldehído, etc., o que contenga polvo.
9. No utilice reactivos después de la fecha de caducidad indicada en la etiqueta.
10. No mezcle ni utilice componentes de kits con diferentes códigos de lote.
11. Al almacenar los calibradores, asegúrese de que los viales estén bien sellados.
12. Asegúrese de que las micropartículas se vuelvan a suspender antes de cargarlas en el analizador.
13. Evite la formación de espuma en todos los reactivos y tipos de muestras (muestras, calibradores y controles).
14. No sustituya ningún reactivo de este kit de otros fabricantes u otros lotes.
15. Cuando se observe algún daño en el embalaje protector o cualquier cambio en el rendimiento analítico, no utilice el kit.

Almacenamiento

1. Guarde el kit a 2-8 °C. No congele. Evite la luz fuerte. Cuando se almacena según las instrucciones, todos los reactivos son estables hasta la fecha de caducidad.
2. Refrigere el paquete de reactivo a 2-10 °C durante un mínimo de 2 horas antes de su uso.

Almacene el paquete de reactivos sin sellar en posición vertical sobre el analizador o 2-10 °C durante un máximo de 28 días. Después de 28 días, se debe desatascar el paquete de reactivos. Una vez que se retiren del analizador, guárdelos en 2-10 °C en posición vertical.

3. Selle y devuelva los calibradores restantes a 3-8 °C inmediatamente después del experimento, bajo cuyas condiciones se mantendrá la estabilidad durante 28 días, para un uso más prolongado, almacene los calibradores abiertos en alícuotas y congele a -20 °C, bajo las cuales la estabilidad se mantendrá durante 3 meses. Evite múltiples ciclos de congelación-descongelación, no congele-descongele más de 3 ciclos.

Muestra

1. Recoja las muestras de suero de acuerdo con las prácticas médicas correctas.
2. No utilice muestras inactivadas por calor. No utilice conservante de ácido sódico en las muestras.
3. No utilice muestras con contaminación microbiana evidente.
4. Los sedimentos y los sólidos en suspensión en las muestras pueden interferir con el resultado de la prueba, que debe eliminarse mediante centrifugación. Asegúrese de que se haya producido la formación completa del coágulo en las muestras de suero antes de la centrifugación. Algunas muestras, especialmente las de pacientes que reciben terapia anticoagulante o trombolítica, pueden exhibir un mayor tiempo de coagulación. Si la muestra se centrifuga antes de que se forme un coágulo completo, la presencia de fibrina puede causar resultados erróneos. Asegúrese de que las muestras no se detienen antes de su uso.
5. Antes del envío, se recomienda que las muestras se extraigan del coágulo, del separador de suero o de los glóbulos rojos.
6. Tenga cuidado al manipular muestras de pacientes para evitar la contaminación cruzada. Se recomienda el uso de pipetas o puntas de pipeta desechables.
7. El procesamiento insuficiente de la muestra o la interrupción de la muestra durante el transporte pueden causar resultados deprimidos.
8. Evite las muestras extremadamente hemolíticas, lipémicas o turbias.
9. Tape y almacene las muestras a 18-25 °C durante no más de 24 horas; para un uso prolongado, las muestras deben taparse y almacenarse a 3-8 °C hasta 72 horas. O congele las muestras que necesitan ser almacenadas o transportadas por más de 72 horas a -20 °C. Evite múltiples ciclos de congelación-descongelación. Mezcle bien las muestras descongeladas con un vórtice a baja velocidad o invirtiéndolas 10 veces. Inspeccione visualmente las muestras, si se observa estratificación o estratificación, continúe mezclando hasta que las muestras sean visiblemente homogéneas. Después de descongelar, leve a temperatura ambiente y mezcle bien agitando suavemente.
10. Centrifugue las muestras descongeladas que contengan glóbulos rojos o partículas, o que tengan un aspecto turbio o turbio antes de usarlas para asegurar la consistencia de los resultados.
11. Tenga en cuenta que pueden estar presentes niveles interferentes de fibrina en muestras que no tienen partículas obvias o visibles.
12. Si no se puede verificar la recolección y preparación adecuadas de la muestra, o si las muestras se han interrumpido debido al transporte o manipulación de la muestra, se recomienda un paso de centrifugación adicional. Las condiciones de centrifugación deberían ser suficientes para eliminar las partículas.
13. Para obtener resultados óptimos, inspeccione todas las muestras en busca de burbujas. Elimine las burbujas con una punta antes del análisis. Utilice una nueva punta para cada muestra para evitar la contaminación cruzada.

Procedimiento de medición

1. Verifique los materiales consumibles
 - Verifique que haya un volumen adecuado de materiales consumibles antes de ejecutar la prueba.
 - Consulte el manual de funcionamiento del analizador de ensayos.
2. Cargue el kit
 - Mezcle el contenido de los paquetes de reactivos nuevos (sin perforar) invirtiéndolo suavemente el paquete varias veces antes de cargarlo en el analizador. Evite la formación de espuma en todos los reactivos. No invierta los paquetes abiertos (perforados). Si es necesario, agite suavemente para mezclar horizontalmente después de la primera carga.
 - Lea el código de barras en el paquete de reactivo automáticamente para obtener los parámetros requeridos para la prueba.

- Si el código de barras no se puede leer en casos excepcionales, se pueden reconocer manualmente.
- Consulte el manual de funcionamiento del analizador de ensayos.

3. Solidar pruebas

- Coloque los vasos o tubos de muestra en la gradilla de muestras, 25 µL de muestras para cada prueba. Pero teniendo en cuenta el recipiente de la muestra y los 150 µL de volúmenes muertos del sistema, que pueden consultarse en los manuales del analizador de ensayo correspondientes para conocer el volumen mínimo de muestra requerido.
- Cargue la gradilla de muestras e ingrese la información de la muestra en la interfaz del software del sistema.
- Seleccione "ejecutar" para iniciar la prueba, el analizador opera automáticamente las pruebas. Realice las siguientes funciones:
 - Mueva la muestra al punto de ajuste
 - Carga un recipiente de reacción en la ruta del proceso
 - Aspira y transfiere la muestra al recipiente de reacción
 - Agrega la solución de micropartículas y los diluyentes de muestras al recipiente de reacción
 - Mezcla, incuba y lava la mezcla de reacción
 - Agrega conjugado enzimático al recipiente de reacción
 - Mezcla, incuba y lava la mezcla de reacción
 - Agregan sustrato quimioluminiscente
 - Mide la emisión quimioluminiscente para determinar la cantidad de HE4 en la muestra
 - Desecha el recipiente de reacción usado
 - Calcula el resultado
- Consulte el manual de funcionamiento del analizador de ensayos.

4. Calibre la curva

- El analizador puede leer el código de barras en el paquete de reactivo automáticamente para obtener los parámetros requeridos para la prueba.
- Si el código de barras no se puede leer en casos excepcionales, se pueden reconocer manualmente.
- Transfiere los calibradores a los vasos o tubos de muestras y colóquelos en la gradilla de muestras. Realice la detección de duplicados en el sistema.
- Cargue la gradilla de muestras y la información de los calibradores de entrada en la interfaz del software del sistema.
- Seleccione "ejecutar" para iniciar la prueba y generar la curva de calibración, se requiere calibración cada 28 días.
- Una vez que se acepta y se almacena una curva de calibración, todas las muestras posteriores pueden analizarse sin más calibración a menos que:
 - Los controles están fuera de rango después de mediciones repetidas
 - Se utiliza un kit de reactivos y un sustrato quimioluminiscente con un nuevo código de lote
 - Más allá de la fecha de vencimiento de una curva de calibración
 - Se reemplazan o reparan partes importantes del analizador.
- Consulte el manual de funcionamiento del analizador de ensayos.

5. Diluir la muestra

Las muestras con un valor de HE4 superior a 1500 pmol/L pueden diluirse mediante el programa del analizador. El Diluyente Universal se utiliza para diluir las muestras. El software tiene en cuenta la dilución al informar el resultado.

Resultados de medición

Los resultados de la prueba de muestra los determina automáticamente el software del sistema. La cantidad de HE4 en las muestras se determina a partir de la producción de luz medida mediante los datos de calibración almacenados. Consulte el manual de funcionamiento del analizador de ensayos para revisar los resultados de las muestras.

Procedimiento de control

El requisito de control recomendado para este ensayo es comprar los

El resultado es válido si los valores de control se encuentran dentro de los rangos aceptables. Cuando un valor de control está fuera del rango especificado, puede indicar deterioro de los reactivos o errores en la técnica. Los resultados de las pruebas asociadas pueden no ser válidos y pueden requerir una nueva prueba. Puede ser necesaria una recalibración del ensayo. Se recomienda que cada laboratorio establezca su rango aceptado para garantizar un rendimiento adecuado de la prueba.

Limitaciones de procedimiento

1. Este ensayo está destinado a ayudar al diagnóstico clínico. Realice este ensayo junto con el examen clínico, el historial médico del paciente y otros resultados de la prueba.
2. Si los resultados no concuerdan con la evidencia clínica, se sugiere realizar pruebas adicionales para confirmar el resultado.
3. Los anticuerpos heterofílicos y los factores reumatoideos en las muestras pueden interferir con los resultados de la prueba. Los anticuerpos

heterofílicos en el suero humano pueden reaccionar con las inmunoglobulinas reactivas, interfiriendo con los inmunoensayos in vitro. Los pacientes expuestos habitualmente a animales o productos de suero animal pueden ser propensos a esta interferencia y pueden observarse valores anómalos. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico. Este tipo de muestras no son adecuadas para ser analizadas por este ensayo.

4. No se ha establecido el rendimiento de esta prueba con muestras neonatales.
5. Los pacientes que han recibido anticuerpos monoclonales de ratón para el diagnóstico o la terapia pueden desarrollar HAMA (anticuerpos anti-ratón humanos). HAMA puede producir valores falsamente altos o falsamente bajos en inmunoensayos que utilizan anticuerpos monoclonales de ratón. Es posible que se requiera información adicional para el diagnóstico.
6. Esta prueba mide concentraciones dentro del rango de 20-1500 pmol/L. Si se esperan concentraciones de HE4 por encima del rango de medición, se recomienda diluir las muestras con Diluent Universal, la dilución recomendada es 1:15 de esta prueba, bajo esta condición, lo que permite que las muestras estén hasta aproximadamente 24000 pmol/L.

Intervalo biológico de referencia

Se obtuvo un valor normal de ≤ 140 pmol/L (percentil 97,5) analizando muestras de suero de 2188 individuos definidos como normales por el médico. Se recomienda que cada laboratorio establezca su propio rango normal, que puede ser exclusivo de la población a la que sirve, dependiendo de factores geográficos, del paciente, dietéticos o ambientales.

Características de rendimiento

1. Precisión de medición

Se analizaron 3 muestras por duplicado, dos veces al día durante 20 días de prueba. Los datos de este estudio se resumen en la siguiente tabla.

Muestra	n	Media (pmol/L)	Dentro de corrida	
			%CV	%CV
1	80	107.93	1.71	2.91
2	80	239.46	1.74	2.75
3	80	602.78	2.14	3.07

* Datos representativos; Los resultados en laboratorios individuales pueden diferir de estos datos.

2. Sensibilidad Analítica

Límite de blanco=5.06 pmol/L

Límite de Detección=14.75pmol/L

Límite de cuantificación: 19.35pmol/L con un coeficiente de variación $\leq 20\%$.

3. Especificidad Analítica

Reacción cruzada: se probaron las siguientes sustancias y concentraciones y no encontraron reacción cruzada con la prueba:

Sustancias	Concentración
CEA	500 ng/mL
CA125	400 U/mL
CA15-3	500 U/mL

Interferencia: Sin interferencias con 40 mg/dL de bilirrubina, 1000 mg/dL de hemoglobina, 3000 mg/dL de triglicéidos.

4. Exactitud de la medición por correlación

Se realizó un estudio de comparación en el que se analizaron muestras utilizando este ensayo y una prueba HE4 que ya estaba a la venta en el mercado. Los datos se analizaron y se resumen en la siguiente tabla.

Método de correlación	Número de muestras	Intercepto	Pendiente	Coficiente de correlación
Regresión Linear	309	49.9	1.0732	0.9915

5. Efecto gancho de dosis alta

Se determinó una muestra enriquecida con HE4 hasta 40000 pmol/L, el resultado de la concentración no tiene efecto GANCHO.

Literatura de referencia

1. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, et al. Proteins with whey- acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7:167-74.
2. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65(6):2162-9.
3. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumor marker gene HE4(WFDC2), is expressed in normal tissue and undergoes complex alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene* 2002; 21:2768-73.
4. Kirchoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod* 1998;3:86-95.
5. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
6. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008;108:402-408.

Anexo 10. Artículos seleccionados.

N°	Año	Base de datos	Autor	Título en inglés	Título en español
1.	2014	Elsevier	Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J.	Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis.	Precisión diagnóstica de HE4, CA125 y ROMA séricos en pacientes con cáncer de ovario: un metaanálisis.
2.	2015	ProQuest	Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García García A, Covisa Peris A, Perez Ballester P, Sanchez Yepes M, et al.	HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer.	Algoritmo HE4, Ca125 y ROMA para el diagnóstico diferencial entre enfermedades ginecológicas benignas y cáncer de ovario.
3.	2015	Redalyc	Chudecka-Głaz AM.	ROMA, an algorithm for ovarian cancer.	ROMA, un algoritmo para el cáncer de ovario.
4.	2015	Elsevier	Díez MM.	Evaluation of the HE4 marker, CA125 and ROMA Index in the differential diagnosis of adnexal masses.	Evaluación del marcador HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales.
5.	2016	Scielo	Wei S, Li H, Zhang B.	The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer.	Valor diagnóstico de HE4 y CA-125 séricos y del índice ROMA en el cáncer de ovario.
6.	2016	Pubmed	Lumban M, Nugraha R, Susanto H.	COMPARISON OF DIAGNOSTIC ACCURACY BETWEEN THE RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI)	COMPARACIÓN DE LA PRECISIÓN DIAGNÓSTICA ENTRE EL ÍNDICE DE RIESGO

				AND THE RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM (ROMA) TO ASSUME ANY MALIGNANCY IN OVARIAN TUMOR.	DE MALIGNIDAD (RMI) Y EL ALGORITMO DE RIESGO DE MALIGNIDAD OVÁRICA (ROMA) PARA ASUMIR CUALQUIER MALIGNIDAD EN EL TUMOR DE OVARIO.
7.	2016	Redalyc	Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al.	Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass.	Evaluación de HE4, CA-125, Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) e Índice de riesgo de malignidad (RMI) en la evaluación preoperatoria de pacientes con masa anexial.
8.	2016	Elsevier	Dayyani F, Uhlig S, Colson B, Simon K, Rolny V, Morgenstern D, et al.	Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4 in Connection With Ovarian Cancer: A Meta-analysis.	Rendimiento diagnóstico del algoritmo de riesgo de malignidad ovárica frente a CA125 y HE4 en relación con el cáncer de ovario: A Meta-analysis.
9.	2016	Elsevier	Arcos L.	Determination of the Roma Ca125-He4 Index and its Relation to Ovarian Cancer	Determinación del Índice Roma Ca125-He4 y su Relación con el Cáncer de Ovario
10.	2017	Elsevier	Xi QP, Pu DH, Lu WN.	Research on application value of combined detection of serum CA125, HE4 and TK1 in the diagnosis of ovarian cancer.	Investigación sobre el valor de aplicación de la detección combinada de CA125, HE4 y TK1 en suero en el diagnóstico del cáncer de ovario.

11.	2017	Scielo	Montagnana M, Benati M, Danese E.	Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective.	Biomarcadores circulantes en el diagnóstico del cáncer epitelial de ovario: de la perspectiva actual a la futura.
12.	2017	Pubmed	Yanaranop M, Anakrat V, Siricharonthai S, Nakrangsee S, Thinkhamrop B.	Is the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Better Than Other Tests for Predicting Ovarian Malignancy in Women with Pelvic Masses?	¿Es el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica mejor que otras pruebas para predecir la malignidad ovárica en mujeres con masas pélvicas?
13.	2017	Pubmed	Ueland FR.	A Perspective on Ovarian Cancer Biomarkers: Past, Present and Yet-To-Come. Diagnostics.	Perspectiva de los biomarcadores del cáncer de ovario: Pasado, presente y futuro. Diagnóstico.
14.	2018	Pubmed	Melo Â, Veríssimo R, Farinha M, Martins NN, Martins FN.	Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal.	Valor discriminatorio de CA-125, HE4, Índice de Riesgo de Malignidad II (RMI-II) y Algoritmo de Riesgo de Malignidad (ROMA) en el diagnóstico diferencial de masas pélvicas: conclusiones de un centro de referencia en Portugal.
15.	2018	Pubmed	Oranratanaphan S, Wanishpongpan S, Termrungruanglert W, Triratanachat S.	Assessment of Diagnostic Values among CA-125, RMI, HE4, and ROMA for Cancer Prediction in Women with Nonfunctional Ovarian Cysts.	Evaluación de los valores diagnósticos entre CA-125, RMI, HE4 y ROMA para la predicción del cáncer en mujeres con quistes ováricos no funcionales.

16.	2018	Scielo	Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE, et al.	Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer.	Rendimiento diagnóstico de CA 125, HE4 y Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica para el cáncer de ovario.
17.	2018	Pubmed	Kumari S.	Serum Biomarker Based Algorithms in Diagnosis of Ovarian Cancer: A Review.	Algoritmos basados en biomarcadores séricos para el diagnóstico del cáncer de ovario: A Review.
18.	2018	Redalyc	Minar L, Felsing M, Cermakova Z, Zlamal F, Bienertova-Vasku J.	Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors.	Comparación del Índice de Copenhague frente al ROMA para la evaluación preoperatoria de mujeres con tumores ováricos.
19.	2018	Dialnet	Cradic KW, Lasho MA, Algeciras-Schimmich A.	Validation of the Cut-points Recommended for ROMA Using the Roche Elecsys CA125 and HE4 Assays.	Validación de los puntos de corte recomendados para ROMA utilizando los ensayos Roche Elecsys CA125 y HE4.
20.	2018	Pubmed	Salim E, Zubairi A, Danish S, Ali U.	Diagnostic Accuracy of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) in Post-Menopausal Patients with Ovarian Mass.	Exactitud diagnóstica del algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) en pacientes posmenopáusicas con masa ovárica.
21.	2018	Redalyc	Lycke M, Kristjansdottir B, Sundfeldt K.	A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index.	Un ensayo clínico multicéntrico que valida el rendimiento de HE4, CA125, el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica y el índice de riesgo de malignidad.

22.	2018	Redalyc	Teh BH, Yong SL, Sim WW, Lau KB, Suharjono HN.	Evaluation in the predictive value of serum human epididymal protein 4 (HE4), cancer antigen 125 (CA 125) and a combination of both in detecting ovarian malignancy.	Evaluación del valor predictivo de la proteína epididimaria humana sérica 4 (HE4), el antígeno del cáncer 125 (CA 125) y una combinación de ambos en la detección de malignidad ovárica.
23.	2019	Pubmed	Han KH, Park NH, Kim JJ, Kim S, Kim HS, Lee M, et al.	The power of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm considering menopausal status: a comparison with CA 125 and HE4.	El poder del Algoritmo de Riesgo de Malignidad Ovárica considerando el estado menopáusico: una comparación con CA 125 y HE4.
24.	2019	Scielo	Zhang L, Chen Y, Wang K.	Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. Curr Probl Cancer.	Comparación de CA125, HE4 y el índice ROMA para el diagnóstico del cáncer de ovario. Curr Probl Cancer.
25.	2019	Pubmed	Dewan R, Dewan A, Jindal M, Bhardawaj M.	Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses.	Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses.
26.	2019	Scielo	Deveci B, Serdar BS, Kemik PK, Keskin HŞ, Yildirim N, Özdemir N, et al.	CA125, YKL-40, HE-4 and Mesothelin: a new serum biomarker combination in discrimination of benign and malign epithelial ovarian tumor.	CA125, YKL-40, HE-4 y mesotelina: una nueva combinación de biomarcadores séricos en la discriminación de tumor ovárico epitelial benigno y maligno.
27.	2019	Pubmed	Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y.	Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis.	Valor clínico del índice ROMA en el diagnóstico del cáncer de ovario: metaanálisis.

28.	2019	Pubmed	Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee KA, Chung JE, et al.	Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer.	Rendimiento diagnóstico de CA 125, HE4 y Algoritmo de riesgo de malignidad ovárica para el cáncer de ovario.
29.	2019	Pubmed	Wang Z, Tao X, Ying C.	CPH-I and HE4 Are More Favorable Than CA125 in Differentiating Borderline Ovarian Tumors from Epithelial Ovarian Cancer at Early Stages.	La CPH-I y la HE4 son más favorables que el CA125 para diferenciar los tumores ováricos limítrofes del cáncer ovárico epitelial en estadios tempranos.
30.	2019	Pubmed	Špacir Prskalo Z, Bulić P, Langer S, Gaće M, Puljiz M, Danolić D, et al.	Proofs for implementation of higher HE4 and ROMA index cut-off values in ovarian cancer preoperative stratification.	Pruebas para la aplicación de valores de corte más elevados del índice HE4 y ROMA en la estratificación preoperatoria del cáncer de ovario.
31.	2020	Pubmed	Aslan K, Onan MA, Yilmaz C, Bukan N, Erdem M.	Comparison of HE 4, CA 125, ROMA score and ultrasound score in the differential diagnosis of ovarian masses.	Comparación de HE 4, CA 125, puntuación ROMA y puntuación ecográfica en el diagnóstico diferencial de masas ováricas.
32.	2020	Pubmed	Hada A, Han L ping, Chen Y, Hu Q hong, Yuan Y, Liu L.	Comparison of the predictive performance of risk of malignancy indexes 1–4, HE4 and risk of malignancy algorithm in the triage of adnexal masses.	Comparación del rendimiento predictivo de los índices de riesgo de malignidad 1-4, HE4 y el algoritmo de riesgo de malignidad en el triaje de masas anexiales.
33.	2020	Pubmed	Lu M, Fan Z, Xu B, Chen L, Zheng X, Li J, et al.	Using machine learning to predict ovarian cancer.	Uso del aprendizaje automático para predecir el cáncer de ovario.

34.	2020	Pubmed	Choi HJ, Lee YY, Sohn I, Kim YM, Kim JW, Kang S, et al.	Comparison of CA 125 alone and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in patients with adnexal mass: A multicenter study.	Comparación del CA 125 solo y el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) en pacientes con masa anexial: Un estudio multicéntrico.
35.	2021	Pubmed	Wang H, Liu P, Xu H, Dai H.	Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model.	Diagnóstico precoz del cáncer de ovario: HE4 sérico, CA125 y modelo ROMA.
36.	2021	Pubmed	Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK.	Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis.	Comparación de medidas diagnósticas para el riesgo de malignidad ovárica en pacientes con cáncer de ovario epitelial: un metaanálisis.
37.	2021	Pubmed	Lee SS, Park JS, Lee KB, Jeong DH, Byun JM, Lee SM.	Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer.	Diagnostic Performance of F-18 FDG PET/CT Compared with CA125, HE4, and ROMA for Epithelial Ovarian Cancer.
38.	2021	Pubmed	Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, Cristóbal I, Lluca A.	Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature.	Biomarcadores en patología ovárica: Del cribado al diagnóstico. Revisión de la literatura.
39.	2021	Pubmed	Tran DT, Vo VK, Le MT, Chuang L, Nguyen VQH.	Copenhagen Index versus ROMA in preoperative ovarian malignancy risk stratification: Result from the first Vietnamese prospective cohort study.	Índice de Copenhague frente a ROMA en la estratificación preoperatoria del riesgo de neoplasia ovárica: Resultado del primer estudio de cohortes prospectivo vietnamita.

40.	2022	Pubmed	Zhu C, Zhang N, Zhong A, Xiao K, Lu R, Guo L.	A combined strategy of TK1, HE4 and CA125 shows better diagnostic performance than risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in ovarian carcinoma.	Una estrategia combinada de TK1, HE4 y CA125 muestra un mejor rendimiento diagnóstico que el algoritmo de riesgo de malignidad ovárica (ROMA) en el carcinoma ovárico.
41.	2022	Pubmed	Barr CE, Funston G, Jeevan D, Sundar S, Mounce LTA, Crosbie EJ.	The Performance of HE4 Alone and in Combination with CA125 for the Detection of Ovarian Cancer in an Enriched Primary Care Population.	El rendimiento de HE4 solo y en combinación con CA125 para la detección del cáncer de ovario en una población enriquecida de atención primaria.
42.	2022	Pubmed	Carreras-Dieguez N, Glickman A, Munmany M, Casanovas G, Agustí N, Díaz-Feijoo B, et al.	Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors.	Comparación de HE4, CA125, ROMA y CPH-I para la evaluación preoperatoria de tumores anexiales.
43.	2022	Pubmed	Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL.	Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer.	Biomarcadores moleculares para la detección precoz del cáncer de ovario.
44.	2022	Pubmed	Tenesaca JS, Pérez EG.	Tumor markers CA125, He4 and ROMA index in ovarian cancer.	Marcadores tumorales CA125, He4 e índice ROMA en cáncer de ovario.
45.	2023	Pubmed	Hou X, Liu S, Liu J, Zhou J, Liang Y, Cui L.	The performance of Carbohydrate Antigen 125-Thomsen-nouveau and anti-Müllerian hormone combined with CA125, Human epididymis protein 4 and Risk of Malignancy Algorithm in	El rendimiento del antígeno carbohidrato 125-Thomsen-nouveau y la hormona anti-mülleriana combinados con CA125, la proteína 4 del epidídimo humano y el algoritmo de riesgo de malignidad en el

				diagnosis for patients with Epithelial ovarian cancer.	diagnóstico de pacientes con cáncer de ovario epitelial.
46.	2023	Pubmed	Liu H, Ma S, Chen X, Wu H, Wang R, Du M, et al.	Diagnostic accuracy of the Copenhagen Index in ovarian malignancy: A meta-analysis.	Precisión diagnóstica del Índice de Copenhague en la neoplasia ovárica: Un metaanálisis.