

**Universidad Católica de Santa María**  
**Facultad de Medicina Humana**  
**Segunda Especialidad en Cirugía Oncológica**



**UTILIDAD DEL ALGORITMO ROMA (Risk Ovarian Malignancy  
Assesment) PARA EL DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EN  
UNA POBLACIÓN DE AREQUIPA IRENSUR 2018 – 2019.**

Tesis presentada por:

**Mamani Centeno, Edson Richard**

Para optar el Título de Segunda

Especialidad de:

**Cirugía Oncológica**

Asesor:

**MD. Muñoz Del Carpio, Agueda**

**Arequipa - Perú**

**2019**

DECRETO N° 002-Fac.Med.Hum-2019

## INFORME DICTAMEN DE TRABAJO ACADÉMICO

### RESIDENTADO MEDICO

VISTO, el Trabajo Académico: "UTILIDAD DEL USO DEL ALGORITMO ROMA (RISK OVARIAN MALIGNANCY ASSESMENT) PARA EL DIAGNÓSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EN UNA POBLACIÓN DE AREQUIPA IRENSUR 2018 - 2019", presentado por el(la) Residente:

**M.C. EDSON RICHARD MAMANI CENTENO**

Quien pretende optar el Título de Segunda Especialidad en CIRUGÍA ONCOLÓGICA.

De acuerdo a Decreto No. 002-Fac.Med.Hum-2019, se da por:

*Aprobado (Nota = 18)*

#### OBSERVACIONES:

*Realizó correcciones seguidas*

Arequipa, 2019

*Septiembre 10*

**Dr. GONZALO MENDOZA DEL SOLAR**

Dr. Gonzalo Mendoza Del Solar Chavez  
Especialista Oncólogo Oncólogo Clínico  
M.P. 15834 R.N.E. 4752 R.N.E. 3399

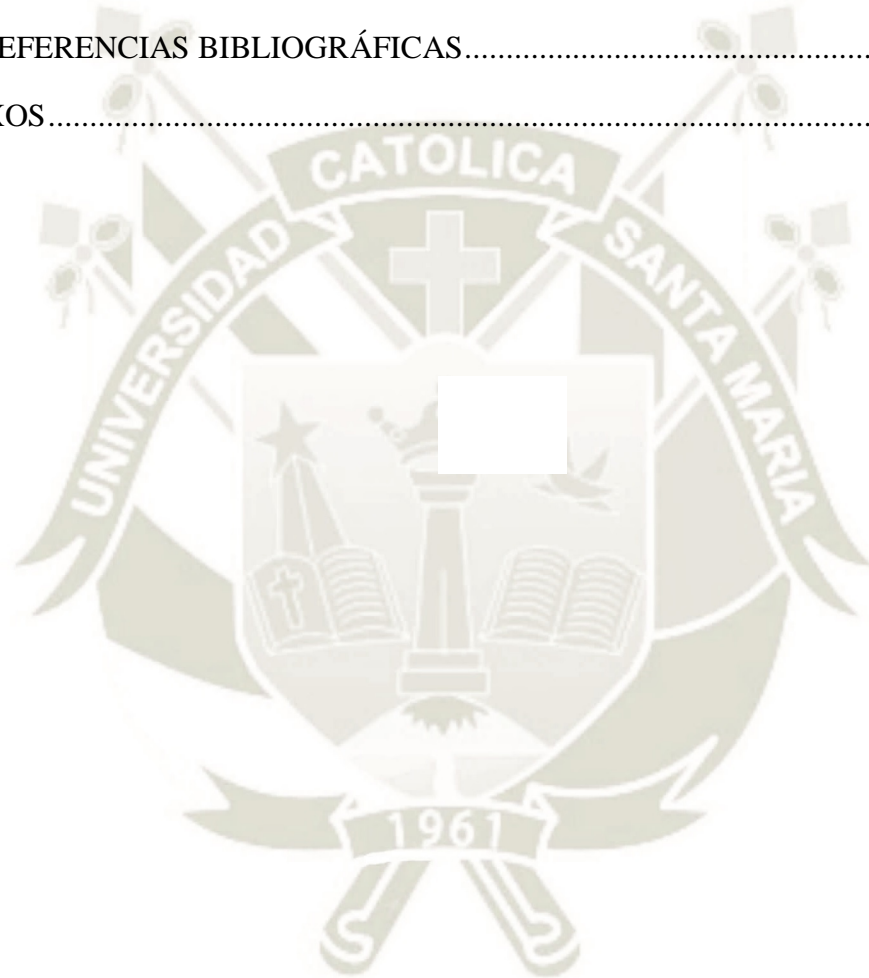
## ÍNDICE GENERAL

RESUMEN

ABSTRACT

1. PREAMBULO.....	1
2.- PLANTEAMIENTO TEORICO .....	3
2.1.1. PROBLEMA DE INVESTIGACION:.....	3
2.1.2. ENUNCIADO .....	3
2.1.3. DESCRIPCION DEL PROBLEMA.....	3
2.1.4. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA.....	4
2.2. MARCO CONCEPTUAL.....	6
2.2.1. GENERALIDADES .....	6
2.2.2. CANCER DE OVARIO.....	6
2.2.3. EPIDEMIOLOGIA Y GENÉTICA.....	7
2.2.3.1. Epidemiología.....	7
2.2.3.2. Genética.....	8
2.2.3.3. Histopatología y patología molecular .....	10
2.2.3.4. Comportamiento biológico del cáncer de ovario epitelial según estadio clínico: .....	17
2.2.4. CUADRO CLINICO .....	20
2.2.4.1. PRESENTACION POR ESTADIOS CLINICOS (FIGO2014).....	21
2.2.5. DIAGNOSTICO .....	23
2.2.6. TRATAMIENTO .....	23
2.2.7. PRONOSTICO .....	25
2.2.8. SCREENING PARA CANCER DE OVARIO.....	28
2.2.9. HE4 (PROTEINA 4 DEL EPIDIDIMO HUMANO).....	28
2.2.10. ALGORITMO ROMA.....	31
2.3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS.....	34

2.4. OBJETIVOS.....	35
3. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL.....	36
3.1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACION.....	36
3.2. CAMPO DE VERIFICACION .....	36
3.3. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS.....	37
4. CRONOGRAMA DE TRABAJO .....	38
5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	39
ANEXOS.....	41



## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura N° 1: Datos Globocan 2012- Cáncer de Ovario Perú – Nuevos casos estimados ...8	8
Figura N° 2: Subtipos epiteliales y mutaciones asociadas.....11	11
Figura N° 3: Adenocarcinoma Seroso. La superficie seccionada del tumor muestra dos nódulos solidos dentro de un quiste multiloculado. ....12	12
Figura N° 4: Tumor seroso borderline. La superficie seccionada muestra una neoplasia solido quística con numerosas excresencias papilares. ....13	13
Figura N° 5: Adenocarcinoma mucinoso. La superficie seccionada muestra un tumor quístico multiloculado con varias áreas solidas conteniendo pequeños quistes. ....14	14
Figura N° 6: Tumor mucinoso borderline, tipo intestinal. La superficie seccionada muestra un tumor multiloculado con quistes grandes. ....14	14
Figura N° 7: Adenocarcinoma endometroide de Ovario. Este tumor solido – quístico con estructuras polipoides en su interior.....15	15
Figura N° 8: Adenocarcinoma de células claras el cual se originó de un quiste endometrioso. La superficie seccionada muestra un tumor solido con un quiste achocolatado. ....16	16
Figura N° 9: Carcinoma de células transicionales. Este tumor es primariamente quístico con prominentes papilas y proyecciones intraquisticas. Imagen: WHO 2003(6) .....16	16
Figura N° 10: El modelo describe como el comportamiento biológico y natural del cada subtipo particular de cáncer de ovario puede afectar la probabilidad de ser detectado a través de pruebas de screening. MPSC= Cáncer seroso micropapilar. ....18	18
Figura N° 11: El origen del cáncer de Ovario. El cáncer de ovario es un término colectivo para carcinomas invasores que derivan de diferentes tejidos. La mayoría de carcinomas mucinosos son metástasis al ovario, a menudo del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, apéndice o estómago. Carcinomas de ovario de células claras y endometriode derivan de endometriosis y estos a su vez es asociado a menstruación retrograda del endometrio. Carcinomas	

serosos de ovario derivan de la superficie del ovario y/o trompa de Falopio distal; la contribución relativa de cada uno de estos permanece poco claro al momento. ....20

Figura N° 12: Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario por estadio.....26

Figura N° 13: Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario por Sub estadio.....26

Figura N° 14: Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario, con estadio FIGO I y II, de acuerdo al grado de la tumoración. ....27



## RESUMEN

A nivel mundial el cáncer de ovario Ocupa la cuarta causa de neoplasias ginecológicas; sin embargo, causa más del 50 % de las muertes por cáncer ginecológico, por diferentes razones, entre ellas la falta de un método de tamizaje adecuado para la detección en estadios temprano.

El CA125 ha sido usado desde los años ochenta, como marcador tumoral para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con cáncer de ovario, pero su falta de sensibilidad y especificidad ha llevado a los investigadores a tratar de buscar otros métodos y /o marcadores tumorales para mejorar esta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de esta neoplasia en estadios tempranos. El algoritmo ROMA es uno de estos métodos, el cual combina valores de CA125 y HE4(Proteína 4 del epidídimo humano), el cual en algunos estudios ha llegado a tener hasta un 98 % de valor predictivo positivo en mujeres con masas anexiales sospechosas.

El presente trabajo tiene por objetivo general evaluar la utilidad del algoritmo ROMA (Risk Ovarian Malignancy Assensment) para el diagnóstico de cáncer de ovario en una Población de Arequipa, atendidas en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas en un periodo de tiempo comprendido entre el 2018 y 2019. Estas pacientes acuden a esta institución con una masa anexial detectada por un hallazgo ecográfico o por ser una masa sintomática sospechosa de cáncer de ovario; las cuales luego de firmar un consentimiento informado detallado, son intervenidas quirúrgicamente para posteriormente comparar resultados de patología de estas tumoraciones con los valores del algoritmo ROMA calculados para cada una de ella previo a la cirugía.

**Palabras claves:** Algoritmo ROMA, masa anexial, cáncer de ovario, HE4, CA125, Proteína 4 del epidídimo humano.

## ABSTRACT

Worldwide ovarian cancer occupies the fourth cause of gynecological malignancies; however, it causes more than 50% of deaths from gynecological cancer, for different reasons, including the lack of a suitable screening method for early stage detection.

CA125 has been used since the 1980s, as a tumor marker for the diagnosis and monitoring of patients with ovarian cancer, but its lack of sensitivity and specificity has led researchers to try to find other methods and / or tumor markers to improve this sensitivity and specificity for the diagnosis of this neoplasm in early stages. The ROMA algorithm is one of these methods, which combines values of CA125 and HE4 (Protein 4 of the human epididymis), which in some studies has reached up to 98% positive predictive value in women with suspicious adnexal masses.

The purpose of this work is to evaluate the usefulness of the ROMA (Risk Ovarian Malignancy Assensment) algorithm for the diagnosis of ovarian cancer in a population of Arequipa, treated at the Regional Institute of Neoplastic Diseases in a period of time between 2018 and 2019. These patients come to this institution with an adnexal mass detected by an ultrasound finding or by being a symptomatic mass suspected of ovarian cancer; which, after signing a detailed informed consent, are surgically intervened to later compare the results of the pathology of these stomatations with the ROMA algorithm values calculated for each one prior to surgery.

**Keyword:** ROME algorithm, adnexal mass, ovarian cancer, HE4, CA125, Protein 4 of the human epididymis.

## 1. PREAMBULO

El cáncer de Ovario a nivel mundial es la cuarta neoplasia ginecológica más frecuente pero la primera en mortalidad, lo cual se debe al diagnóstico tardío y la alta morbilidad de los tratamientos oncológicos. Aunque el pronóstico ha mejorado sustancialmente gracias a mejores fármacos y a la optimización de técnicas quirúrgicas, esto traerá solo beneficio con un diagnóstico precoz (16).

El cáncer de ovario ocupa el 7mo lugar en incidencia a nivel mundial según datos del GLOBOCAN 2012. En Perú el cáncer de ovario ocupa el puesto 12 en casos de incidencia estimados y 6to lugar en prevalencia. (3). Según datos epidemiológicos del INEN ocupa el puesto 8 en número de casos nuevos detectados en el periodo 2000- 2014 (4). No se han encontrado estudios actuales sobre incidencia, prevalencia u otros en nuestra ciudad ni región.

La mayoría de pacientes con cáncer de ovario epitelial (el más frecuente, 80%) no experimentan signos o síntomas de la enfermedad hasta que se extiende a la parte superior del abdomen.

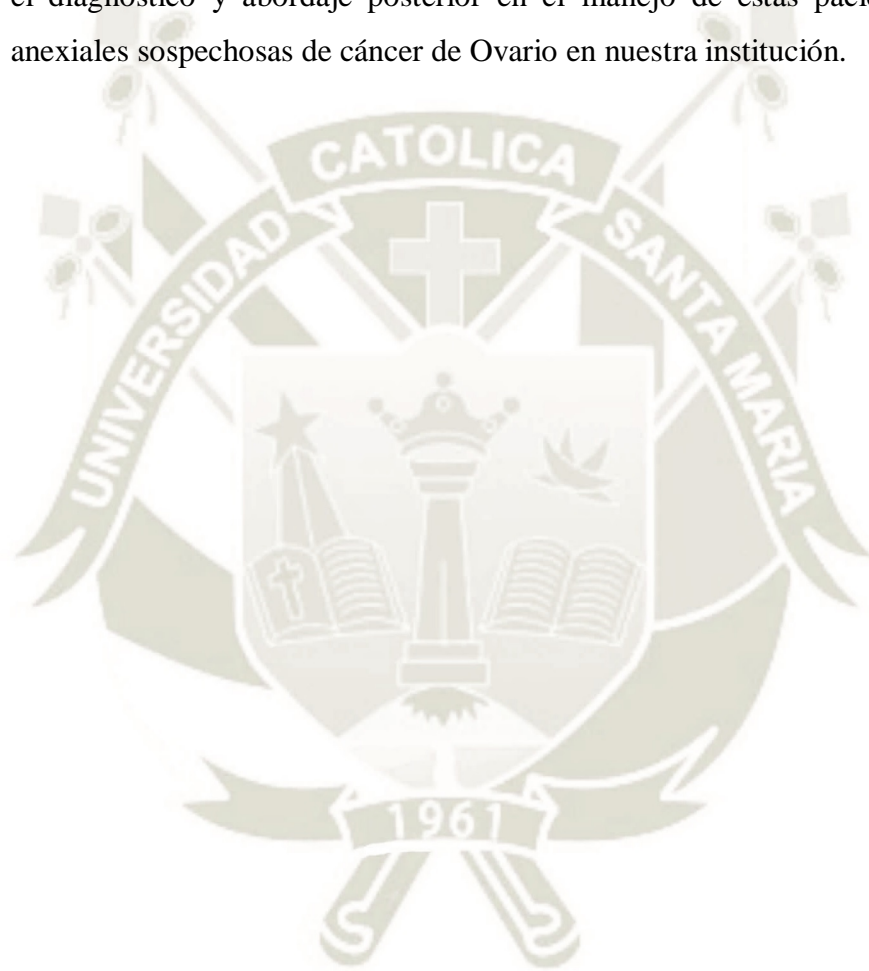
Más del 70 % de las pacientes con este tumor se presentan con enfermedad avanzada (estadios clínicos III o IV). El nivel sérico del CA125 está elevado en más del 80% de los cánceres epiteliales serosos, sin embargo, no es una prueba de diagnóstico fiable, ya que también se puede elevar en una variedad de condiciones benignas ginecológicas (endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, embarazo) y no ginecológicas (peritonitis, u otros procesos inflamatorios de la serosa) (1).

El éxito en el diagnóstico de cáncer de ovario es detectar la enfermedad cuando esta confinada al ovario (Estadio clínico I) y así prolongar la supervivencia (17).

El algoritmo ROMA (RIsk Ovarian Malignancy Assessment) ha sido desarrollado por Moore et al en el año 2009. Este algoritmo emplea las concentraciones de CA125 y de HE4, en dos grupos de pacientes, pre-menopáusicas y post-menopáusicas. La sensibilidad diagnóstica es de 88.9% en pre-menopausia y 94.6 en post-menopausia (18) (19). Estudios han demostrado la utilidad de este algoritmo en la detección temprano del cáncer de ovario en mujeres pre y post menopausicas por la mayor

sensibilidad del marcador HE4 (Proteína 4 del epidídimo humano) que el CA125 en lesiones malignas (19).

En Perú no existe un marcador más sensible que el CA125, ni algún trabajo que haya utilizado el ALGORITMO ROMA ni el marcador tumoral HE4 (proteína 4 del epidídimo humano) en estudio de pacientes con tumores anexiales con sospecha de cáncer de ovario. Por ello, se requiere determinar la utilidad de Este Algoritmo para el diagnóstico y abordaje posterior en el manejo de estas pacientes con masas anexiales sospechosas de cáncer de Ovario en nuestra institución.



## 2.- PLANTEAMIENTO TEORICO

### 2.1.1. PROBLEMA DE INVESTIGACION:

#### 2.1.2. ENUNCIADO

**UTILIDAD DEL ALGORITMO ROMA (Risk Ovarian Malignancy Assesment) PARA EL DIAGNOSTICO DE CÁNCER DE OVARIO EN UNA POBLACIÓN DE AREQUIPA IRENSUR 2018 – 2019.**

### 2.1.3. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

#### 2.1.3.1. ANALISIS DE LA VARIABLE

VARIABLE	INDICADOR	SUBINDICADOR
VALOR ROMA	CA 125 HE 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ALTO RIESGO</li> <li>• BAJO RIESGO</li> </ul>
ESTUDIO DE ANATOMIA PATOLOGICA	CELULAS NEOPLASICAS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CANCER EPITELIAL</li> <li>• NO CANCER EPITELIAL</li> </ul>

#### 2.1.3.2. INTERROGANTES BASICAS

¿El algoritmo ROMA (Risk Ovarian Malignancy Assesment) tiene valor diagnóstico para pacientes con sospecha de cáncer de ovario en pacientes que acuden al instituto regional de enfermedades neoplásicas del SUR (IRENSUR) por masa pélvica en el periodo comprendido entre Enero del 2018 a Junio del 2019?

#### 2.1.3.3. TIPO Y NIVEL DE PROBLEMA

El problema a investigar es de tipo transversal prospectivo de asociación.

#### 2.1.4. JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

El cáncer de ovario es responsable del mayor número de muertes por tumores ginecológicos a nivel mundial. Está en segundo lugar después de Cáncer cervical en todo el mundo. Aproximadamente 85-90% de los cánceres de ovario son tumores epiteliales. Se estima que el cáncer de ovario afecta 238.719 mujeres en todo el mundo y causa más de 150.000 muertes al año.

Esto clasifica el cáncer de ovario en el séptimo lugar en términos de incidencia entre los tumores malignos en mujeres y octavo con respecto a mortalidad por cáncer en todo el mundo.

Los síntomas clínicos no se manifiestan bien en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resulta en un diagnóstico tardío y mal pronóstico.

La supervivencia a cinco años en el cáncer ovárico oscila entre el 30 y el 50%, con una variación considerable dependiendo de la etapa clínica: hasta el 70% para el estadio FIGO I (tumor confinado a los ovarios) y FIGO II (tumor involucra uno o ambos ovarios con afectación pélvica - por debajo del borde pélvico).

Y sólo alrededor del 20-40% para el estadio III de la FIGO (el tumor implica uno o ambos ovarios con confirmación citológica o histológica confirmada al peritoneo Fuera de la pelvis y / o metástasis a Ganglios linfáticos retroperitoneales) y FIGO IV (metástasis a distancia).

Una posible mejora de la supervivencia puede ser relacionada con un mejor diagnóstico en una fase temprana.

La ecografía combinada con el examen ginecológico y la anamnesis es generalmente suficiente para establecer el diagnóstico. Desafortunadamente, la ecografía es equívoca en algunos casos.

Desde hace varios años, la única manera de mejorar el diagnóstico fue medir CA-125 en pacientes con sospecha de cáncer de ovario.

Debido a su baja especificidad, se han desarrollado otros enfoques

Incluyendo el desarrollo de algoritmos que combinan diferentes marcadores, pruebas de laboratorio e imágenes diagnósticas.

Los estudios de imagen de ultrasonido sospechosos ahora pueden ser complementados con una amplia gama de pruebas y algoritmos, incluyendo los más frecuentes, son ROMA, Índice de Riesgo de Malignidad (RMI), OVA1 e índice LR2.

Recientemente, la proteína epididimaria humana 4 (HE4) se ha convertido en uno de los marcadores tumorales para el cáncer de ovario más intensamente estudiados.

Esta proteína se identificó por primera vez en células epiteliales epididimales y, inicialmente, fue descrito como un inhibidor de las proteasas implicadas en la espermatogénesis.

Las proteínas del dominio WAP, HE4, son proteínas de bajo peso molecular implicadas en muchos procesos celulares incluyendo crecimiento y diferenciación.

A diferencia del CA125 el cual se eleva no solo en patología maligna sino también en cuadros benignos (Peritonitis, Endometriosis, Etc.), el Marcador HE4 se encuentra en valores elevados en Patologías que impliquen solo proliferación celular epitelial maligna, por lo que su especificidad es mejor que el CA125.

Aunque varias publicaciones han confirmado la utilidad del modelo de regresión ROMA, otros no; El algoritmo ROMA puede contribuir a la estratificación adecuada de los pacientes cuyos casos no están claros.

Por lo que sería adecuado contar en nuestro medio con un método de apoyo más, para el diagnóstico de tumores malignos de ovario, y de esa manera realizar un adecuado planeamiento y abordaje inicial de la cirugía.

## 2.2. MARCO CONCEPTUAL

### 2.2.1. GENERALIDADES

El cáncer de ovario es responsable de aproximadamente el 3% de todos los cánceres entre las mujeres, y para el año 2014 habría 21,980 casos nuevos y 14,270 muertes por este cáncer. Teniendo en cuenta este hecho, es de vital importancia identificar a las mujeres que se enfrentan a un riesgo elevado de cáncer de ovario para permitir la detección precoz o prevención (1).

El cáncer epitelial de ovario es la cuarta neoplasia más frecuente causante de muerte por cáncer en mujeres en el mundo desarrollado. La razón de esta alta tasa de mortalidad es la presentación tardía en la mayoría de casos, lo que significa que la enfermedad está ampliamente diseminada dentro del abdomen. Aunque con los tratamientos actuales, una proporción significativa alcanza una respuesta completa, la mayoría de aquellas que se presentan con enfermedad avanzada desarrollarán recurrencia dentro de los 18 meses. Para algunos pacientes, el tumor continúa siendo sensible a los re tratamientos periódicos con quimioterapia a base de platino, convirtiéndose relativamente crónicos y libre de síntomas debilitantes hasta que la quimio resistencia restringe opciones de tratamiento futuros (2).

El manejo del cáncer epitelial requiere experticia en la cirugía, quimioterapia, imágenes, histopatología y tratamientos paliativos; un equipo especialista multidisciplinario es esencial para lograr resultados óptimos. La histopatología del cáncer epitelial es heterogénea y cada subtipo de cáncer epitelial de ovario alberga mutaciones genéticas que están siendo estudiadas por su potencial para predecir la eficacia de tratamientos dirigidos. Con una supervivencia global al momento del diagnóstico de aproximadamente el 40% y el desarrollo continuo de nuevos tratamientos, la perspectiva a mediano plazo para las mujeres con cáncer de ovario es mucho mejor de lo que era (2).

### 2.2.2. CANCER DE OVARIO

## 2.2.3. EPIDEMIOLOGIA Y GENÉTICA

### 2.2.3.1. Epidemiología

Se espera que el cáncer de ovario epitelial se produzca en 22.240 mujeres y cause la muerte de 14.030 muertes en Estados Unidos en el 2013, lo que hace a este tumor la principal causa de mortalidad por cáncer ginecológico. El riesgo de desarrollar cáncer epitelial esporádico es de aproximadamente 1.7%, aunque las pacientes con una predisposición familiar tienen un riesgo de por vida mucho más alto, en el rango del 10 al 40%. La edad media de diagnóstico es de 60 años, aunque las pacientes con una predisposición genética pueden desarrollar este tumor antes, a menudo en la quinta década. La incidencia específica por edad de la enfermedad esporádica aumenta con la edad, de 15 a 16 x 100,000 en el grupo de 40 a 44 años, a una tasa máxima de 57 por 100,000 en el grupo de 70 a 74 años. Se ha producido una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia a 5 años en las últimas décadas, con una tasa del 36% en 1977, 39% en 1986 y 45% en el 2002. Esta mejora en la supervivencia es probablemente el resultado de opciones de quimioterapia más efectivas y técnicas quirúrgicas para la cito reducción tumoral. Se observó un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario epitelial para mujeres nulíparas y un menor riesgo para las que han tenido hijos, que han amamantado, que se han sometido a ligadura de trompas o que han tomado anticonceptivos orales (1). Endometriosis y ovarios poliquísticos han sido relacionados con cáncer de ovario. Endometriosis es a veces encontrado adyacente a un cáncer de ovario endometroide o de células claras, y hallazgos en algunos estudios prospectivos de casos y control han mostrado un incremento en la incidencia de cáncer de ovario en mujeres con endometriosis.

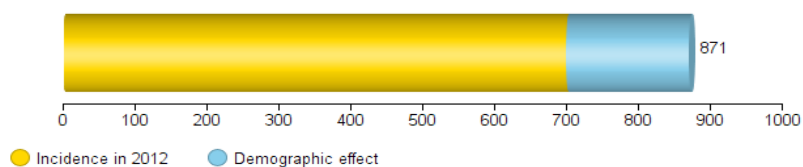
En Perú el cáncer de ovario ocupa el lugar 12 en casos de incidencia estimados y 6to lugar en prevalencia. Según datos epidemiológicos del INEN ocupa el puesto 08 en número de casos nuevos detectados en el periodo 2000- 2014 (4).

Así mismo se estima que para el año 2020 los casos totales de cáncer de ovario en el Perú llegaran a la cifra de 871 casos nuevos detectados ese año con una mayor proporción de los mismos en mujeres menores de 65 años (3). (Figura 1)

Figura N° 1: Datos Globocan 2012- Cáncer de Ovario Perú – Nuevos casos estimados

Peru Ovary				
Year	Estimated number of new cancers (all ages)	Male	Female	Both sexes
2012		-	700	-
	ages < 65	-	514	-
	ages >= 65	-	186	-
2020		-	871	-
	ages < 65	-	621	-
	ages >= 65	-	250	-
Demographic change		-	171	-
	ages < 65	-	107	-
	ages >= 65	-	64	-

International Agency for Research on Cancer  
Peru  
Ovary  
Health  
Number of new cancers in 2020 (all ages)



Fuente: GLOBOCAN 2012.

### 2.2.3.2. Genética

El riesgo de cáncer de ovario es más alto que la población en general, en mujeres con historia familiar de cáncer de mama u ovario, así como en familias con síndrome de Lynch. Aunque la mayoría de cáncer de ovario es esporádico, al menos 10 a 14 % de pacientes tienen una mutación en la línea germinal en BRCA1 o BRCA2.

**BRCA1 y BRCA2:** La mayoría de cáncer de ovario heredados, resulta de mutaciones del gen BRCA1, el cual está localizado en el cromosoma 17, con una pequeña proporción asociada a mutaciones en el gen BRCA2, el cual está localizado en el cromosoma 13.

Un estudio que recopila información de 22 ensayos sobre historia familiar de cáncer de ovario, han encontrado que mujeres que tienen una mutación en la línea germinal en el gen BRCA1 tienen un riesgo de desarrollar cáncer de ovario de 39% (18-54%), y el riesgo ha sido calculado en 11% (2.4 – 19%) para mujeres con la mutación BRCA2. En este estudio, las mujeres con mutaciones del

BRCA1 o BRCA2 tuvieron un riesgo de cáncer de mama de 65 % y 45 % respectivamente.

El cáncer de ovario hereditario, en particular, asociado con la mutación del BRCA1, generalmente ocurre 10 años más temprano que casos de tumores no hereditarios.

Mujeres con mutaciones del BRCA también tienen un riesgo elevado de cáncer de mama. El cáncer de mama generalmente ocurre en mujeres jóvenes y puede ser bilateral. Hay una alta incidencia de cáncer de mama triple negativo en mujeres con mutaciones del BRCA1 (5).

#### **EFEECTO POBLADOR:**

Hay una alta tasa portadora de mutaciones de BRCA1 y BRCA2 en mujeres de descendencia Judía – Ashkenazi, mujeres de Islandia y otros grupos étnicos. Hay tres mutaciones específicas en la población Askenazi: 185de1AG y 5382insC en BRCA1, y 6174de1T en BRCA2. La alta tasa portadora de al menos uno de estas mutaciones para pacientes descendientes judíos es 1 en 40 o 2.5%, el cual es considerablemente alto que la población caucásica en general. Este alto riesgo es el resultado del *efecto poblador* – que es una alta tasa de mutaciones que han ocurrido dentro de una específica población en un área geográfica definida (5).

#### **ANÁLISIS DEL LINAJE:**

El riesgo de cáncer de ovario depende del número de parientes de primer o segundo grado con antecedentes de carcinoma epitelial de ovario o de cáncer de mama y de la edad de inicio. El grado de riesgo es difícil de determinar con precisión, a menos que se realice un análisis de linaje completo. Todos los pacientes deberían ser referidos a un servicio de cáncer familiar para el asesoramiento genético.

Estudios apoyan las pruebas genéticas, y abogan por la consideración de las pruebas genéticas para detectar BRCA en todos los pacientes con cáncer seroso de alto grado, independientemente de la historia genealógica y familiar. Recientes guías australianas recomiendan pruebas genéticas para todas las mujeres diagnosticadas con cáncer de ovario no mucinoso de menos de 70 años (5).

**SINDROME DE LYNCH:**

El síndrome de Lynch se define como una predisposición hereditaria al cáncer colorrectal y una amplia gama de otras neoplasias malignas (por ejemplo, cáncer endometrial, ovárico y gástrico) como resultado de una mutación genética de la línea germinal (MMR). Las mutaciones que se han asociado con este síndrome son MSH2, MSH6, MLH1, PMS1 y PMS2. El riesgo de cáncer endometrial es igual o superior al del cáncer colorrectal en mujeres con síndrome de Lynch. El diagnóstico de cáncer ginecológico precede al cáncer colorrectal en más de la mitad de los casos, lo que hace que el cáncer ginecológico sea un "cáncer centinela" para el síndrome de Lynch. El riesgo de cáncer de ovario en la vida de las mujeres con Síndrome de Lynch se ha estimado en aproximadamente el 6 - 12%. La edad media al momento del diagnóstico es de 42,7 a 49,5 años. Existe un mayor riesgo de subtipos de células endometrioides y claras, y la mayoría de los casos son estadios I o II en el momento del diagnóstico (5).

**NUEVOS GENES:**

RAD51C es una parte integral de la reparación de la ruptura de la doble cadena de DNA por recombinación homóloga. Las familias RAD51C muestran importantes similitudes en la incidencia de cáncer de ovario con las familias que llevan mutaciones del BRCA1/2. El RAD51C es asociado a tumores epiteliales casi uniformemente y en su mayor parte son invasivos y no mucinosos. RAD51D es otro paralogo encontrado en la susceptibilidad al cáncer de Ovario. El RAD51 está asociado uniformemente a tumores epiteliales. El riesgo relativo de cáncer de ovario en portadores de mutaciones RAD51D se estima en 6.3, lo que equivale a un riesgo acumulado de 10% a la edad de 80 años (1).

**2.2.3.3.Histopatología y patología molecular**

La interpretación histológica del tejido resecado puede ser compleja y necesita aportaciones de especialistas. La noción del cáncer de ovario está cambiando de una enfermedad de varios subtipos epiteliales a varias enfermedades distintas (2). (Figura 2).

Desde casi 10 años atrás, una nueva clasificación fue propuesta, la cual separaba los cánceres de ovario en tumores de tipo I y II.

Los tumores de tipo I fueron de bajo grado; algunos (endometrioides, mucinosos y de células claras) albergando mutaciones en BRAF, KRAS, y PTEN con inestabilidad microsatelital. Tumores tipo II incluyen carcinomas serosos de alto grado y carcinosarcomas, los cuales contienen mutaciones en P53, BRCA1 y BRCA2. Análisis genómicos integrados de cientos de muestras de cáncer de ovario, evidencian cuatro subtipos transcripcionales, e identificaron mutaciones somáticas en NF1, BRCA1, BRCA2, y CDK12 (2).

Figura N° 2: Subtipos epiteliales y mutaciones asociadas

High-grade serous	Low-grade serous	Endometrioid	Clear cell	Mucinous
TP53 BRCA1/2 NF1 CDK12 Homologous Recombination Repair genes  Pathway alterations PI3/Ras/Notch/ FoxM1	BRAF KRAS NRAS ERBB2	ARID1A PI3KCA PTEN PPP2R1A  MMR deficiency	ARID1A PI3KCA PTEN CTNNB1 PP2R1A	KRAS ERBB2 ampl

Imagen: Gordon C Jayson: Ovarian Cancer. Lancet 2014 (2)

### a.- Tumores serosos

**Definición:** Los tumores ováricos se caracterizan por tipos de células parecidos a los de la trompa de Falopio.

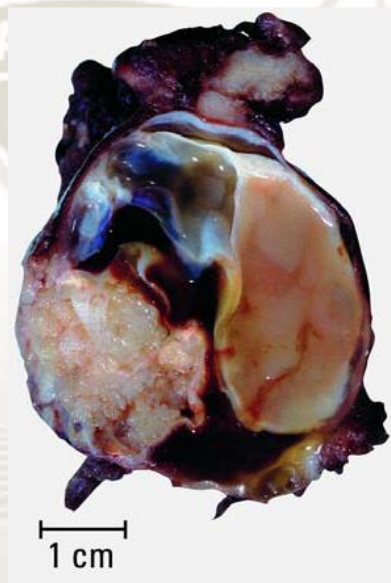
**Adenocarcinoma seroso:** Neoplasia epitelial invasiva compuestas de células en apariencia que asemejan a aquellas procedentes del epitelio de las trompas de Falopio desde tumores bien diferenciados hasta aquellos anaplasicos con atipia nuclear severa en tumores pobremente diferenciados.

Los tumores varían de no ser macroscópicamente detectables a tener más de 20 cm de diámetro y ser bilaterales en dos tercios de todos los casos. Pero sólo en un tercio de los casos en estadio I. Los tumores bien diferenciados son sólidos y quísticos con papilas blandas dentro de los espacios quísticos o en la superficie.

Las papilas tienden a ser más suaves y confluentes que en los casos de tumores borderline. Los tumores raros están confinados a la superficie ovárica. Los

tumores mal diferenciados son masas sólidas, friables, multinodulares con necrosis y hemorragia (figura 3). El 85 % de los casos se presentan con enfermedad diseminada ampliamente. La sobrevida a 5 años en este grupo es de 10 – 20%. Pacientes con enfermedad confinada al ovario o la pelvis tiene una sobrevida a 5 años de 80% (6).

Figura N° 3: Adenocarcinoma Seroso. La superficie seccionada del tumor muestra dos nódulos sólidos dentro de un quiste multiloculado.



**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

**Tumor seroso borderline:** Es un tumor con bajo potencial maligno exhibiendo una proliferación epitelial atípica de tipo serosa mayor que aquellas que se ven en su contraparte benigna, pero sin invasión estromal destructiva. Se presenta típicamente 10 a 15 años antes que aquellas con carcinomas serosos, un 30-50 % son bilaterales. Es a menudo asintomático, pero raramente puede presentarse con distensión abdominal o dolor debido a la ruptura quística o torsión. En contraste con los carcinomas, los tumores borderline generalmente carecen de áreas de necrosis y hemorragia (6). (Figura 4)

Figura N° 4: Tumor seroso borderline. La superficie seccionada muestra una neoplasia solido quística con numerosas excrescencias papilares.



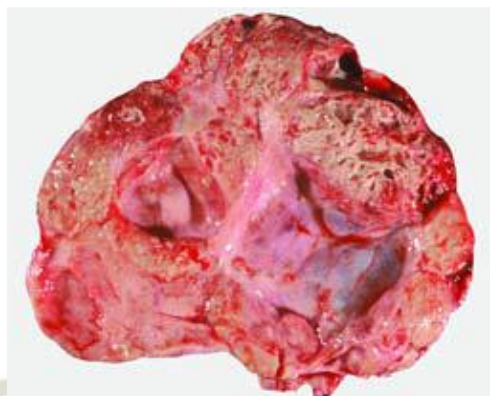
**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

#### **b.- Tumores mucinosos**

**Definición:** Tumores ováricos en los que algunas o todas las células epiteliales contienen mucina intracitoplasmática. Pueden ser similares a las del endocervix, del píloro gástrico o del intestino. En algunos tumores solo hay células caliciformes están presentes en un epitelio que de otro modo no es mucinoso.

**Adenocarcinoma Mucinoso:** Tumor epitelial maligno del ovario que en sus zonas mejor diferenciadas se asemeja al epitelio intestinal o endocervical. Usualmente son grandes, unilaterales, de superficie lisa, uni o multiloculares conteniendo líquido viscoso y material mucoide (Figura 5). El diagnóstico diferencial más importantes es en con el carcinoma mucinoso metastásico que puede presentarse como un tumor primario de ovario. La mayoría de estos se origina en el colon, apéndice, páncreas, vía biliar, estomago o cérvix. El pronóstico del Estadio I del adenocarcinoma mucinoso es excelente, sin embargo el pronóstico en casos de diseminación extra ovárica es muy pobre (6).

Figura N° 5: Adenocarcinoma mucinoso. La superficie seccionada muestra un tumor quístico multiloculado con varias áreas solidas conteniendo pequeños quistes.



**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

**Tumor mucinoso borderline:** Tumor ovárico de bajo potencial maligno que exhibe una proliferación epitelial de células tipo mucosas más grandes que las vistas en sus contrapartes benignas, pero sin evidencia de invasión estromal. Son bilaterales en el 5% de los casos y se presentan como tumores quísticos grandes uni o multiloculares conteniendo material viscoso y mucoide. (Figura 6)

Figura N° 6: Tumor mucinoso borderline, tipo intestinal. La superficie seccionada muestra un tumor multiloculado con quistes grandes.



**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

**c.- Adenocarcinoma endometroide:** Tumor epitelial maligno el ovario que recuerda cercanamente la variante endometroide del carcinoma de cuerpo uterino. Aunque el origen a partir de la endometriosis puede ser demostrada en

algunos casos, esta no es requerida para el diagnóstico. Representa el 10-20% de los carcinomas de ovario y ocurre más comúnmente en la sexta década de la vida. La mayoría de estos tumores son asintomáticos, algunos se presentan como masas pélvicas con o sin dolor y pueden estar asociados a síntomas endocrinos secundarios a la secreción de hormonas esteroideas por el estroma especializado. El CA125 está elevado en alrededor del 80% de los casos. Típicamente estos tumores miden entre 10 a 20 cm de diámetro, son sólidos, blandos, friables o quísticos con una masa fúngica que sobresale en el lumen. Son bilaterales en el 80% de los casos. (Figura 7)

La sobrevida a 5 años (FIGO) de los pacientes en estadio I es de 78%, en estadio II, 63%; estadio III, 24%; y estadio IV 6%. Pacientes con tumores G1 tienen una mejor sobrevida también que aquellos como tumores G3 (6).

Figura N° 7: Adenocarcinoma endometroide de Ovario. Este tumor solido – quístico con estructuras polipoides en su interior.

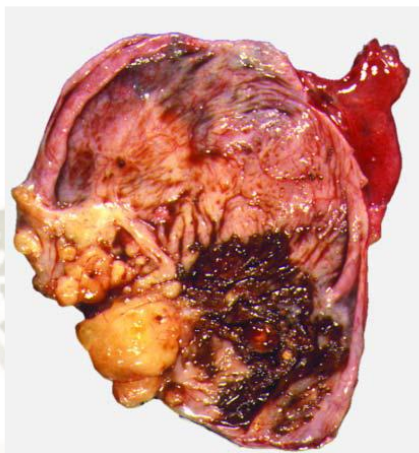


**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

**d.- Adenocarcinoma de células claras:** Tumor maligno del ovario compuesto de células claras conteniendo glucógeno en su interior, células en avena y otros tipos celulares ocasionalmente. Se origina directamente del epitelio de la superficie ovárica de quiste de inclusión o de quistes endometriósicos. Son tumores de 15 cm de diámetro generalmente, pueden ser sólidos, pero más comúnmente al seccionarlos revelan una pared unilocular delgada con múltiples quistes con múltiples nódulos carnosos amarillo que sobresalen en el lumen, o quistes multiloculados que contienen fluido acuoso o mucinoso. Aquellos

asociados con endometriosis típicamente contienen un líquido café achocolatado. (Figura 8). La sobrevivida a 5 años en estadio I es de 69%, en estadio II, 55%; en estadio III es de 14% y 4% para el estadio IV (6).

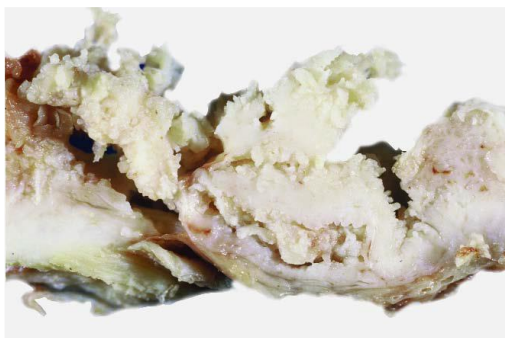
Figura N° 8: Adenocarcinoma de células claras el cual se originó de un quiste endometrioso. La superficie seccionada muestra un tumor solido con un quiste achocolatado.



**Imagen:** WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. 2003 (6)

**e.- Carcinoma de células transicionales:** Tumor ovárico que está compuesto de elementos epiteliales que histológicamente recuerdan neoplasias malignas del urotelio y que no tienen un componente benigno. Representa el 6% de los carcinomas de ovario, la gran mayoría ocurre en mujeres de 50 -70 años (figura9). Macroscópicamente son tumores bilaterales en 15% de los casos y son indistinguibles de otros tumores epiteliales y estromales. La sobrevivida a 5 años es de 35% (6).

**Figura N° 9:** Carcinoma de células transicionales. Este tumor es primariamente quístico con prominentes papilas y proyecciones intraquísticas



**Imagen:** WHO 2003(6)

#### **2.2.3.4. Comportamiento biológico del cáncer de ovario epitelial según estadio clínico:**

En general se asume que es inexorable la progresión del cáncer de ovario desde el estadio I hasta el estadio IV. Los datos sugieren que es probable que tumores de ovario en estadio I son biológicamente diferentes de los tumores en estado avanzado, y esto es una mejor explicación para su pronóstico favorable en lugar de invocar el estadio temprano como la razón de su mejor sobrevida (8).

Los cánceres de ovario en estadio I tienen una probabilidad mucho más alta de ser bien (54%) o moderadamente diferenciado (28%) en contraste con estadios avanzados, los cuales son comúnmente poco diferenciados. Los tumores en estadio I también son generalmente diploides y los tumores avanzados generalmente son aneuploides, apoyando las diferencias biológicas entre ambos tipos (8).

Finalmente, y más importante aún, hay una preponderancia en tumores endometrioides, de células claras y mucinosos entre mujeres con cáncer de ovario estadio I, en contraste tumores serosos indiferenciados de alto grado predominan entre mujeres con cáncer de ovario en estadios avanzados. Por lo menos 75% de cáncer de ovario tipos mucinosos, endometride y de células claras son halladas en estadio I o II al momento del diagnóstico comparada con solo el 20 % del tipo seroso encontrado, donde la mayoría de estos son de grado I y de la variante clasificada como micropapilar invasiva asociada a tumores borderline.

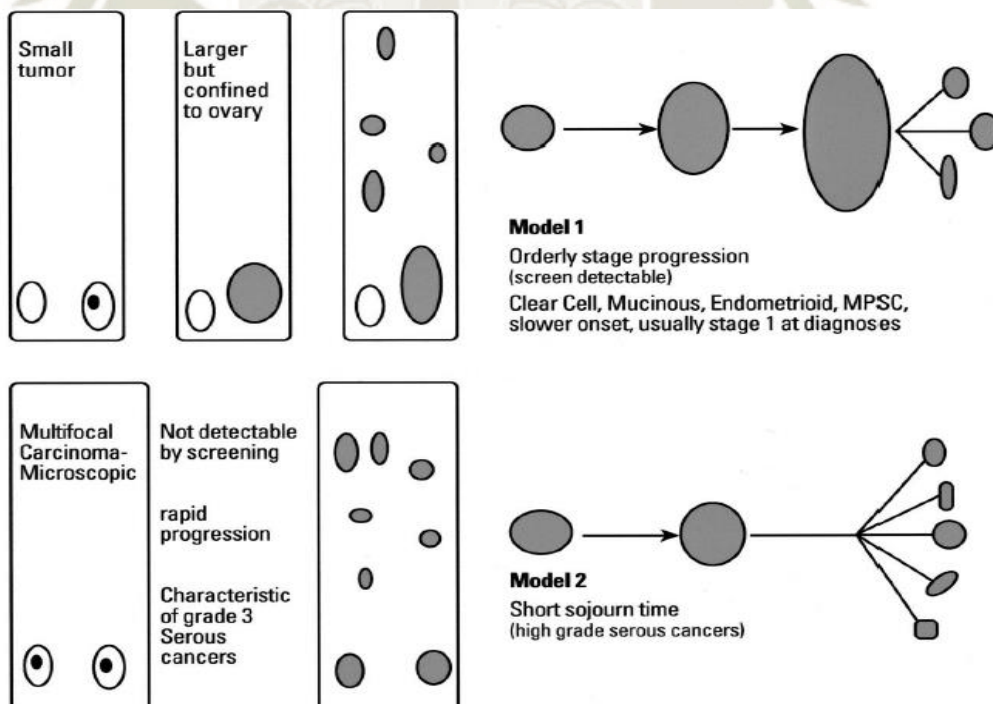
Estas diferencias clinicopatológicas pueden afectar finalmente la sobrevida de mujeres con cáncer de ovario más que el screening realizado, y es discutible si el diagnóstico “temprano” de estos tumores por screening cambiaría la mortalidad del cáncer de ovario (8).

El cáncer de ovario debería no ser vista entonces como una sola enfermedad. Singer et al (9), ha propuesto un modelo doble para la carcinogénesis para el cáncer seroso de ovario. Un camino involucra la progresión escalonada desde un tumor seroso borderline hacia tumores no invasivos y cáncer de ovario seroso micropapilar. El otro camino es caracterizado por una rápida progresión desde el epitelio de la superficie ovárica o quistes de inclusión hacia el cáncer de ovario seroso “convencional” de alto grado. Este modelo se apoya en las diferencias

moleculares así como morfológicas entre ambos tipos de cáncer de ovario. Horiuchi et al (10), remarca que los cánceres de ovario seroso diagnosticados en un estadio temprano fueron de bajo grado y asociados a lesiones benignas o tumores borderline adyacentes. Estos hallazgos apoyan el MODELO DUALISTICO del carcinoma de ovario descrito por Singer et al. Horiuchi también encontró que todo el cáncer de tipo mucinoso y endometrioide fueron diagnosticados en estadio I, y todos menos un cáncer de células claras fue hallados en estadios tempranos.

Sobre la base de estas evidencias en el año 2004 se propone dos modelos separados para el desarrollo y progresión del cáncer de ovario epitelial que debería ser considerado, particularmente en el contexto del screening y de su potencial impacto sobre la supervivencia (8). (Figura 10)

**Figura N° 10:** El modelo describe como el comportamiento biológico y natural de cada subtipo particular de cáncer de ovario puede afectar la probabilidad de ser detectado a través de pruebas de screening. MPSC= Cáncer seroso micropapilar.



**Imagen:** Russel Hogg Biology of epithelial Ovarian Cancer. Journal of Clinical Oncology. April 2004 (8)

### 2.2.3.5.El cáncer de ovario son muchas enfermedades

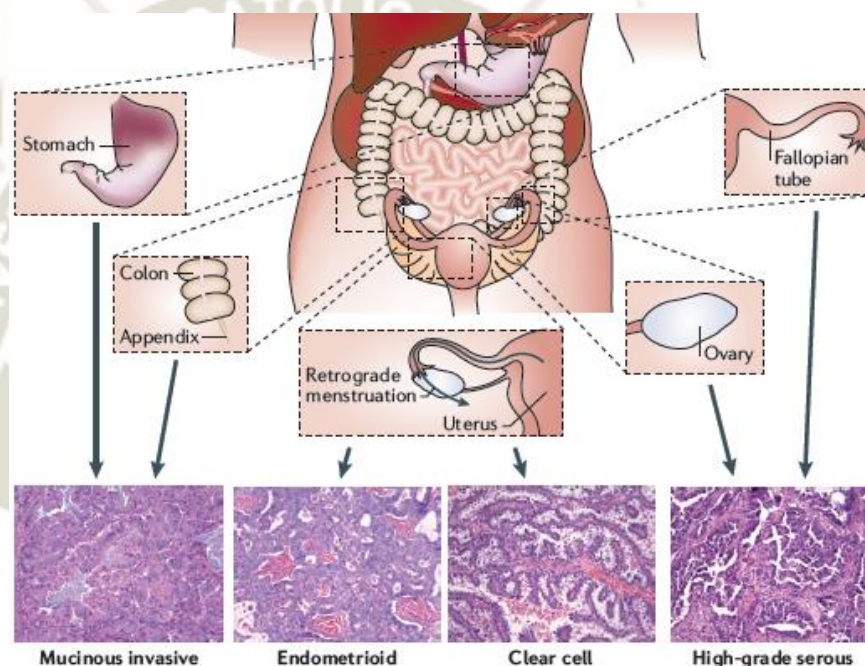
En una reciente reunión de la Helen Harris Memorial Trust y organizado por la “Ovarian Cáncer Action” el 2011; un grupo internacional de investigadores consideraron algunas acciones que deberían tomarse en cuenta para mejorar los resultados de mujeres con cáncer de ovario. Nueve acciones fueron propuestas, y dentro de estas se encuentra la diversidad de enfermedades a la que se hace referencia con el término “cáncer de ovario”. Recientes hallazgos de estudios patológicos y genómicos indican que muchos cánceres de ovario derivan de tejidos no ováricos y que los diferentes tipos histológicos muestran pocas similitudes moleculares (11). (figura 11)

Por ejemplo, la parte distal de la trompa de Falopio ha sido identificada como el origen del cáncer de ovario seroso de alto grado. La relativa importancia entre la trompa de Falopio y la superficie epitelial ovárica en la génesis del carcinoma seroso de alto grado de ovario continúa en debate. El cáncer de células claras y endometroide tienen un vínculo epidemiológico fuerte con endometriosis. Una alta frecuencia de mutaciones somáticas del PI3K, sub unidad catalítica de PIK3CA y ARID1A se encuentran en lesiones de tipo endometroide y células claras. La mayoría de cáncer invasivo mucinoso son metástasis hacia el ovario procedentes de tumores gastrointestinales. Tumores de bajo grado todavía se consideran derivados del ovario, pero las células iniciadoras son desconocidas y es posible que su sitio de origen sea reevaluado en el futuro. Sin embargo, está claro que el cáncer seroso borderline no es precursor de la mayoría de carcinomas serosos de alto grado, ya que tienen una serie de eventos y mutaciones diferentes (11).

Algunos cánceres de ovario tienen más en común con ciertos tipos de cáncer renal o de mama, más que otras histologías ováricas. Por ejemplo, los carcinomas serosos de ovario de alto grado tienen presentaciones genómicas y transcripciones similares con el cáncer de mama tipo basal like. El cáncer de ovario tipo células claras tiene expresiones fenotípicas similares al cáncer de células claras renal y de útero, y mujeres con cáncer de ovario de células claras, se pueden beneficiar del uso de drogas como el Sunitinib que es activos en pacientes con cáncer renal (11).

Teniendo una vista estricta, los tipos histológicos de cáncer de ovario deberían considerarse como enfermedades distintas, así como sus células de origen, epidemiología, y mutaciones de inicio la cuales son muy diferentes (11).

**Figura N° 11:** El origen del cáncer de Ovario. El cáncer de ovario es un término colectivo para carcinomas invasores que derivan de diferentes tejidos. La mayoría de carcinomas mucinosos son metástasis al ovario, a menudo del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, apéndice o estómago. Carcinomas de ovario de células claras y endometriode derivan de endometriosis y estos a su vez es asociado a menstruación retrograda del endometrio. Carcinomas serosos de ovario derivan de la superficie del ovario y/o trompa de Falopio distal; la contribución relativa de cada uno de estos permanece poco claro al momento.



**Imágenes e histología:** De R. Drapkin, Dana-Farber Cáncer Institute, USA, and C. Crum, Brigham and Women's Hospital, USA.

#### 2.2.4. CUADRO CLINICO

El cáncer de ovario típicamente se presenta con 3 a 4 meses de dolor abdominal o distensión, que podría atribuirse erróneamente a otras causas como síndrome del intestino irritable. El instituto nacional para la Salud y la Excelencia del Reino Unido (NICE) ha recomendado que los pacientes que desarrollan síntomas como en el síndrome de intestino irritable mayores de 50 años, deben someterse a mediciones de concentraciones de antígeno CA125 en suero y posteriormente una ecografía pélvica si la sintomatología persiste con un marcador bajo (2).

El signo más importante es la presencia de una masa pélvica en el examen físico. Sólida, irregular y fijo; son características de una masa ovárica que sugiere malignidad. Si, adicionalmente una masa abdominal superior o ascitis está presente, entonces el diagnóstico de cáncer de ovario es casi certero. El derrame pleural comúnmente ocurre en asociación con ascitis, y muy ocasionalmente en la ausencia de ascitis en pacientes con enfermedad avanzada (5).

#### **2.2.4.1.PRESENTACION POR ESTADIOS CLINICOS (FIGO2014)**

##### **ESTADIO I: Tumor confinado a los ovarios o trompa de Falopio (s)**

El estadio I del cáncer de Ovario está confinado a los ovarios o trompas de Falopio y lavado peritoneal. La ruptura tumoral o compromiso superficial por células tumorales confirman un estadio IC. No es posible tener un cáncer peritoneal estadio I (14).

##### **ESTADIO II: Tumor compromete 1 o ambos ovarios o trompas con extensión pélvica (debajo del anillo pélvico)**

El estadio II del cáncer de ovario continua difícil de definir. Compromete un pequeño y heterogéneo grupo que representa menos del 10% de los canceres de ovario. Es definido como la extensión o metástasis a órganos pélvicos fuera de ovarios y trompas; y puede incluir tumores curables que se extienden directamente a órganos adyacentes, pero aun sin metástasis, así como tumores que se diseminan por el peritoneo y por lo tanto tienen peor pronóstico. Es de notar, que el sigmoides está dentro de la pelvis, y por lo tanto la afectación del sigmoides solo se considera estadio II. El comité considero que la subdivisión en IIB1 y IIB2 (metástasis pélvicas micro y macroscópicas) no se basó en evidencia /biología. Todos los estadios II son tratados con quimioterapia adyuvante, así que la sub división no es esencial. El estadio IIC fue considerado redundante y eliminado (14).

**ESTADIO III: Tumor compromete 1 o ambos ovarios o trompas, o carcinoma primario peritoneal, con diseminación confirmada histológica o citológicamente al peritoneo por fuera de la pelvis y /o metástasis a ganglios linfáticos retroperitoneales.**

IIIA1: Ganglios retroperitoneales positivos solamente confirmados por cito/histología.

IIIA1(i) Metástasis de hasta de 10 mm en su mayor dimensión.

IIIA1(ii) Metástasis de más de 10 mm en su mayor dimensión.

IIIA2: Compromiso peritoneal microscópico extra pélvico (sobre el anillo pélvico) con o sin ganglios retroperitoneales positivos.

IIIB: Metástasis peritoneal macroscópicas a través de la pelvis por encima de 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a ganglios retroperitoneales.

IIC: Metástasis peritoneal macroscópicas a través de la pelvis de más de 2 cm en su mayor dimensión, con o sin metástasis a ganglios retroperitoneales (incluye extensión tumoral a la capsula hepática o bazo sin compromiso de pancreas de estos órganos).

**Comentario:** La mayoría de los cánceres de ovario son HGSCs (serosos de alto grado), que por lo general se presentan en la etapa III, con la gran mayoría (84%) etapa IIC. Estos tumores se propagan característicamente a lo largo de superficies peritoneales que incluyen peritoneo pélvico y abdominal, incluyendo el omento, superficies del intestino delgado y grueso, mesenterio, espacios para cólicos, diafragma y superficies peritoneales del hígado y el bazo. Un hallazgo de ascitis ocurre en dos tercios de los casos. Las metástasis de ganglios linfáticos se encuentran en la mayoría de los pacientes que se someten a muestreo o disección de nodos y en hasta un 78% de los pacientes de estadio avanzado. Aproximadamente el 9% de los pacientes con tumores que de otro modo parecen ser la etapa I tienen metástasis ganglionares; las cifras correspondientes a las etapas II, III y IV son del 36%, 55% y 88%, respectivamente. En raras ocasiones, las metástasis ganglionares inguinales o supraclaviculares (estadio IV) serán la manifestación del carcinoma ovárico.

Menos del 10% de los carcinomas ováricos se extienden más allá de la pelvis con afectación exclusivamente retroperitoneal de los ganglios linfáticos. La evidencia en la literatura indica que estos casos tienen un mejor pronóstico que el de los tumores con afectación peritoneal abdominal. El nuevo estadiaje incluye una revisión de los pacientes en estadio III y la asignación a la etapa IIIA1 basada en la diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales sin diseminación

intraperitoneal. La Etapa IIIA1 se subdivide además en IIIA1 (i)(metástasis  $\leq 10$  mm en su mayor dimensión) y IIIA1 (ii) (metástasis  $\geq 10$  mm en su mayor dimensión), incluso si no hay datos retrospectivos que apoyen la cuantificación del tamaño de metástasis en IIIA1. La participación de los ganglios linfáticos retroperitoneales debe ser probada citológicamente o histológicamente (14).

#### **ESTADIO IV: Metástasis distante excluyendo metástasis peritoneal.**

El estadio IV es definido como metástasis a distancia e incluye pacientes con metástasis parenquimal (hepato/esplénico) y metástasis extra abdominal; 12-21 % de pacientes se presentan con enfermedad en estadio IV. La extensión de la tumoración desde el epiplón al bazo o hígado (Estadio IIIC) debería ser diferenciada de metástasis parenquimatosas aisladas (Estadio IVB).

#### **2.2.5. DIAGNOSTICO**

El diagnóstico del cáncer de ovario requiere un examen histopatológico del ovario resecado. Signos ecográficos de malignidad, incluyendo una masa anexial con áreas complejas, así como bordes irregulares; múltiples patrones ecogenicos dentro de la masa; y septos densos, múltiples o irregulares. Los tumores bilaterales son más probables de ser malignos, aunque las características individuales de las lesiones son de mayor significancia. La ecografía endovaginal puede ser mejor que la ecografía trans abdominal para neoplasias anexiales, y la ecografía doppler puede mejorar la especificidad (5).

#### **2.2.6. TRATAMIENTO**

El objetivo de la cirugía es proveer un diagnóstico histopatológico, remover todo el tejido que sea posible y establecer un estadio según FIGO, el cual ha sido recientemente actualizado. La cirugía debe incluir la histerectomía total, salpingooforectomía bilateral, resección de la tumoración tipo bulky y omentectomía. La cirugía debe ser realizada por un ginecólogo oncólogo. La linfadenectomía es necesaria para la estadificación FIGO; pero hallazgos en diferentes estudios no han demostrado una mejor supervivencia en pacientes en los que se realizó una linfadenectomía extensa. Sin embargo, la estadificación podría prevenir la necesidad de quimioterapia adyuvante en Estadio I de enfermedad, en la que los ganglios no están afectados, o viceversa podría identificar la enfermedad oculta (estadio III) en hasta el 30% de los pacientes. Recientemente,

se ha observado una tendencia hacia una mayor intención quirúrgica con respecto a la cito reducción óptima incluyendo equipos quirúrgicos multidisciplinarios. La consideración de si la cito reducción quirúrgica óptima es factible debe incluirse como criterio de elección para la cirugía. Entre los factores adversos que podrían reducir las posibilidades de éxito de la cirugía de cito reducción primaria completa se incluyen la enfermedad abdominal superior extensa, la afectación de la vena porta, el mesenterio y diafragma del intestino delgado, ascitis extensa o propagación más allá de la cavidad abdominal. En algunos centros, la inspección visual directa mediante laparoscopia se utiliza para establecer la operabilidad para evitar la laparotomía infructuosa. Cuando la condición del paciente es deficiente, la quimioterapia preoperatoria se utiliza después de la confirmación histológica de la enfermedad por biopsia percutánea.

La estrategia de utilizar la quimioterapia neoadyuvante (preoperatoria), cuando la cito reducción quirúrgica óptima no se considera factible en el momento del diagnóstico, es ampliamente aceptada. Cirugía de intervalo se realiza durante el curso de quimioterapia típicamente después de tres de los seis ciclos. Este enfoque es apoyado por un gran ensayo aleatorio, que informó de supervivencia no inferior y una reducción de la morbilidad postoperatoria. Un segundo ensayo (CHORUS) ha sido reportado como un resumen de la conferencia y llegó a una conclusión similar (2,5).

En las mujeres fértiles con enfermedad unilateral en estadio I, la cirugía conservadora debe ser considerada. En estos pacientes, los tumores ováricos borderline (tumores de bajo potencial maligno) son más comunes y se administran adecuadamente mediante un enfoque más conservador, preservando así la fertilidad. Sin embargo, estos casos necesitan una estadificación quirúrgica cuidadosa para buscar enfermedades ocultas. Un cáncer de ovario de etapa Ia sin ruptura bien diferenciado puede ser manejado sin la eliminación del ovario contralateral si parece normal, manteniendo así la fertilidad si se desea. La discusión preoperatoria es crucial para asegurar que el paciente es consciente de las diferentes opciones terapéuticas. Las mujeres con enfermedad unilateral de alto grado pueden recibir quimioterapia adyuvante postoperatoria, lo que generalmente no afecta la fertilidad subsiguiente si el útero y otros ovarios funcionan normalmente y no tienen enfermedad (2,5).

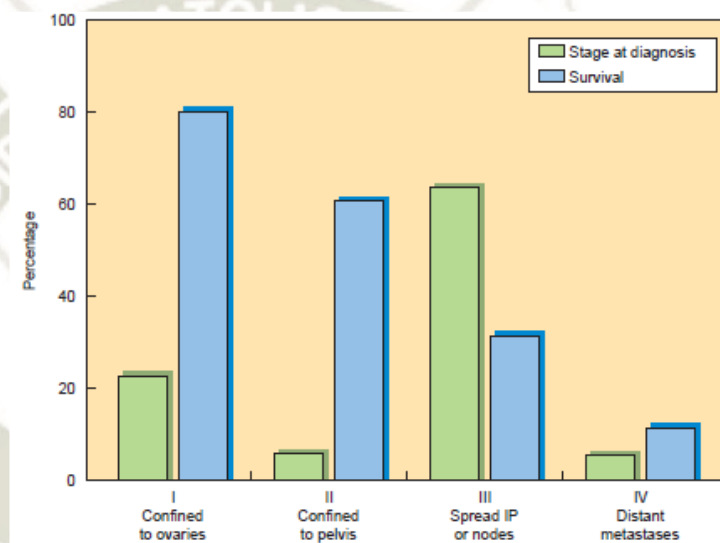
### 2.2.7. PRONOSTICO

El pronóstico del cáncer de ovario está asociado con el estado general del paciente, el estadio de FIGO, y el volumen de enfermedad residual después de la cirugía de cito reducción inicial. Datos recientes han sugerido que la trombocitosis se asocia con estadio avanzado y una supervivencia acortada. La supervivencia de la enfermedad varía entre y dentro de los países. Aunque las cifras de supervivencia son potencialmente confundidas por la calidad de los datos recopilados, en el Reino Unido, la supervivencia a 5 años parece haber mejorado constantemente, lo que es más probable debido a la implementación de servicios especializados. Sin embargo, la mediana de supervivencia del cáncer de ovario cuando se trata en los centros de tratamiento principales es ahora aproximadamente 40-50% a los 10 años con supervivencia relacionada con el estadio encontrado; I, II, III y IV de 73-92%, 45-55%, 21 % y <6%, respectivamente. Otras estadísticas notables de supervivencia incluyen: 50% de los pacientes con enfermedad FIGO III, quienes logran una respuesta patológica completa después de la cirugía y la quimioterapia tienen más de 5 años de supervivencia; la enfermedad recurrente es usualmente incurable pero muy tratable; la mediana de supervivencia de los pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino es de aproximadamente 3 años; la mediana de supervivencia de los pacientes desde el momento del inicio de la resistencia al platino es de aproximadamente 1 año. Sin embargo, muchos pacientes tienen una enfermedad que es susceptible de tratamiento con varias líneas de quimioterapia citotóxica durante muchos años. En efecto, estamos tratando a algunos pacientes por una enfermedad crónica y en estos casos es crucial un equilibrio entre la reintroducción de la quimioterapia contra la calidad de vida, el control de los síntomas y el bienestar psicológico (2).

El porcentaje de pacientes por etapa en el momento del diagnóstico se muestra junto a la supervivencia a cinco años por etapa en la (Figura 12), y la supervivencia por subescala se presenta en la (Figura 13). La supervivencia a 5 años de los pacientes con enfermedad en estadio III y residuo microscópico después de la cirugía citorreductora es del 63,5%, comparado con el 32,9% para aquellos con enfermedad residual óptima y el 25% para aquellos con enfermedad residual subóptima. Los pacientes cuyo índice de Karnofsky (KI) es bajo tienen

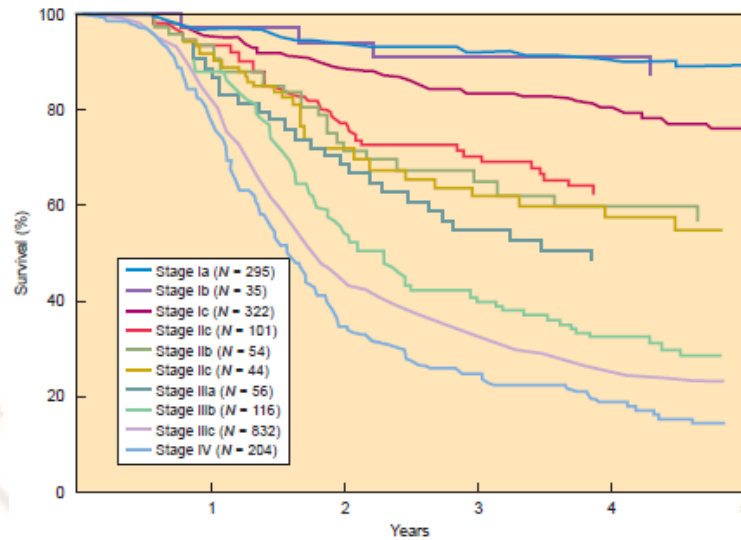
una supervivencia significativamente más corta que aquellos con un  $KI > 70$ . Para las etapas I y II, la tasa de supervivencia a 5 años para el cáncer de grado 1 es de aproximadamente el 90%, en comparación con aproximadamente el 80% para el grado 2 y el 70-75% para el grado 3 (Figura 14). Para los pacientes con enfermedad en estadios III y IV, las supervivencias a los 5 años para los grados 1, 2 y 3 son aproximadamente 60%, 30% y 25%, respectivamente (Figura 11) (5).

**Figura N° 12:** Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario por estadio.



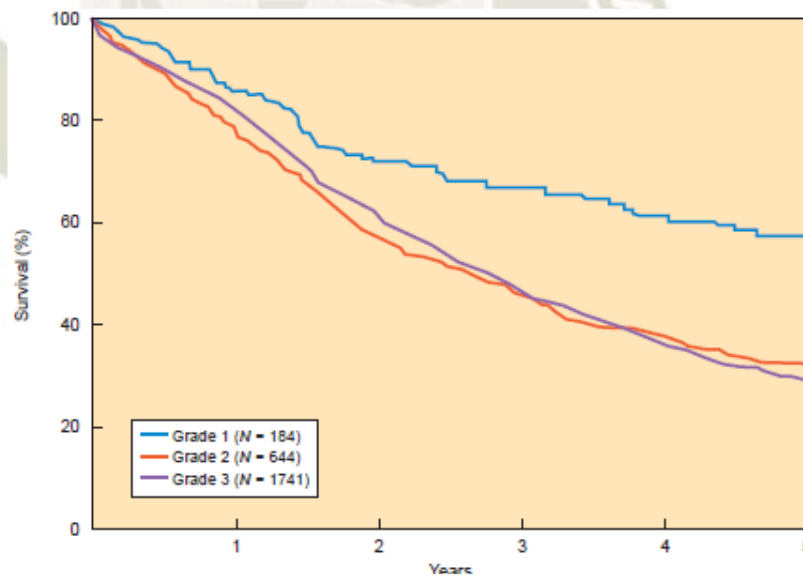
**Imagen:** Berek and Hacker's, Gynecology Oncology. 2015. (5)

**Figura N° 13:** Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario por Sub estadio.



**Imagen:** Berek and Hacker´s, Gynecology Oncology. 2015. (5)

**Figura N° 14:** Sobrevida de pacientes con cáncer epitelial de ovario, con estadio FIGO I y II, de acuerdo al grado de la tumoración.



**Imagen:** Berek and Hacker´s, Gynecology Oncology. 2015. (5)

### 2.2.8. SCREENING PARA CANCER DE OVARIO

Se denomina cribado al procedimiento por el que se realiza la detección precoz de una enfermedad en personas que no presentan ningún signo de esta. Según la organización mundial de la salud, existen nueve criterios para implantar un screening medico efectivo (12):

- Enfermedad bien conocida.
- Prevalencia o incidencia conocida.
- Historia natural conocida.
- Que el test sea simple y seguro.
- Distribución de resultados conocidos en individuos afectados y no.
- Que el screening sea costo – efectivo, con adecuada sensibilidad y baja tasa de falsos positivos.
- Disponible y fácilmente instalado
- Que el procedimiento sea aceptado por autoridades y realizadores del screening.
- Que pueda ser identificada en estadios tempranos.

A diferencia del cáncer de cuello uterino, donde existe evidencia que el cribado mediante citología permite reducir la mortalidad por dicha neoplasia (13); las pruebas actuales en nuestro medio (CA125, Ecografía, TEM), y el cáncer de ovario por sí mismo no cumplen todos los requisitos mencionados previamente según la organización mundial de la salud para lograr la implementación de un sistema de screening; como el ser una enfermedad e historia natural conocida , tener una sensibilidad adecuada y bajas tasa de falsos positivos o que pueda identificar lesiones en estadios tempranos (12).

### 2.2.9. HE4 (PROTEINA 4 DEL EPIDIDIMO HUMANO)

La proteína 4 del epidídimo humano, o HE4, fue descubierta por Kirchhoff et al en 1991 y pertenece a la familia del "núcleo de cuatro disulfuros" de proteínas, que típicamente funcionan como inhibidores de la proteinasa. En los estudios iniciales, el ARNm HE4 se localizó en las regiones distales de las células epiteliales del conducto epididimario, lo que indica un posible papel de HE4 en

la maduración de los espermatozoides. Su papel como un biomarcador potencial para el cáncer de ovario surgió después de los experimentos de hibridación comparativa cDNA encontró aumento de la expresión primaria de HE4 en algunos cánceres de ovario, en relación con los tejidos normales. Otros estudios utilizando el análisis en serie de la expresión génica (SAGE) para analizar las líneas celulares ováricas, los tejidos y los cánceres primarios corroboraron HE4 como un marcador potencial que es regulado en los cánceres de ovario. HE4 promueve la migración y la adhesión de las células de cáncer de ovario. En estudios in vitro, el bloqueo del HE4 resultó en la inhibición del crecimiento tumoral. [15] La sobreexpresión de HE4 en las líneas celulares de cáncer endometrial indujo la proliferación de células cancerosas in vivo e in vitro, apoyando una función para HE4 en la progresión tumoral (15).

#### **2.2.9.1. Expresión tisular:**

Al igual que con la mayoría de los biomarcadores, HE4 se expresa en una serie de tejidos normales y malignos. El epitelio glandular normal de la mama, el tracto genital femenino, el epidídimo, el conducto deferente, los túbulos renales distales, el epitelio respiratorio, la mucosa colónica y las glándulas salivales muestran la inmunoreactividad de HE4. Entre los tejidos normales, los niveles más altos de HE4 se encontraron en la tráquea y la glándula salival. Se encontró menor expresión en pulmón, próstata, glándula pituitaria, tiroides y riñón. La inmunoreactividad HE4 positiva fue prominente y consistente en el cáncer de ovario, mientras que se observó cierta positividad en otros cánceres, incluyendo mesotelioma, pulmón, endometrio, mama, gastrointestinal, renal y carcinomas de células de transición. Entre los diferentes sitios tumorales, los mayores niveles de expresión se encontraron en el cáncer de ovario; niveles moderados en el adenocarcinoma pulmonar; y niveles más bajos en mama, células transicionales, carcinomas gástricos y pancreáticos. Entre las enfermedades malignas, los niveles más altos de HE4 se han observado en el cáncer de ovario para las mujeres y en el cáncer de pulmón para los hombres.

Dado los altos niveles de expresión observados para HE4 en el cáncer de ovario, Drapkin et al utilizaron inmunohistoquímica para comparar la expresión de HE4 entre tejidos malignos ováricos, benignos y no ováricos malignos. Se encontró

que la mayoría de los carcinomas no ováricos no expresaban HE4 en sus estudios, con expresión en tejidos normales confinados a los tractos reproductivos y epitelio respiratorio. Curiosamente, la expresión de HE4 varió entre los subtipos histológicos del cáncer de ovario: HE4 fue positivo en el 93% de seroso, en el 100% de los tumores endometrioides, en el 50% de los tumores de células claras, pero en ningún tumor mucinoso. La expresión se ha encontrado en los carcinomas tubáricos primarios y en el epitelio normal de la trompa de Falopio, lo que puede contribuir a disminuir la especificidad (15).

#### **2.2.9.2. Utilidad del Biomarcador HE4:**

Desde los primeros informes de Hellstrom et al el 2003, HE4 ha surgido como un biomarcador valioso tanto para el cáncer de ovario como para el cáncer de endometrio. Se ha evaluado HE4 para distinguir las masas pélvicas malignas de las benignas, el pronóstico, la monitorización y el cribado (15).

#### **2.2.9.3. Discriminación entre masas pélvicas benignas y malignas**

Un estimado de 289.000 mujeres serán hospitalizadas cada año por una masa pélvica o un quiste ovárico, y se estima que un 10% de todas las mujeres en los Estados Unidos se someterá a cirugía de sospecha de neoplasias.

CA 125 está frecuentemente elevado en condiciones ginecológicas benignas. HE4 está menos frecuentemente elevado que CA 125 en la enfermedad benigna (8% vs 29%), mejorando la especificidad, particularmente en las mujeres premenopáusicas. En endometriosis, CA 125 estuvo elevado en el 67% de los casos, en comparación con el 3% para HE4. HE4 es un biomarcador superior para distinguir la enfermedad ginecológica benigna de la maligna.

Se encontró que una combinación de CA 125 y HE4 era un mejor predictor de malignidad que cualquiera de los dos marcadores. En un estudio que evaluó el desempeño de 65 biomarcadores relacionados con el cáncer de ovario para la evaluación de masas anexiales, se encontró que la combinación CA 125-HE4 era superior, superando todas las otras combinaciones de marcadores. Para la evaluación de una posible enfermedad maligna en mujeres con masas pélvicas, se encontró que una combinación de CA 125, HE4 y edad proporcionaba un valor

diagnóstico más alto (área bajo la curva [AUC] de 0,797) que CA 125 sola (AUC de 0,677) (15).

#### 2.2.10. ALGORITMO ROMA

Moore y colaboradores, en 2008, seleccionaron un panel de biomarcadores séricos y urinarios que estaban elevados en pacientes con cáncer de ovario y que podrían complementar la sensibilidad y especificidad del CA125. La combinación de HE4 y CA125 resultó la que mayor sensibilidad obtuvo por encima de cualquier otra combinación de marcadores, alcanzando una sensibilidad del 76.4% y una especificidad del 95%. Esta combinación añadió un 33.1% a la sensibilidad del CA125 solo y un 3.5% a la sensibilidad del HE4 aislado. El análisis de combinaciones de múltiples biomarcadores (tres o más) añadió solo un pequeño porcentaje a la sensibilidad de CA125 y HE4 combinados. La combinación de CA125, HE4 y CA72-4 tuvo una sensibilidad del 78.8% y una especificidad del 95%, con un incremento del 2.4%. De forma similar, la combinación de CA125, HE4, y osteopontina incrementó la sensibilidad de la combinación CA125-HE4 un 1.7%, con una especificidad del 95%. Se concluyó pues que la inclusión de biomarcadores adicionales no aumentaba de manera significativa la sensibilidad de CA125 y HE4. Concluyeron que no había diferencias estadísticamente significativas entre la sensibilidad de la combinación CA125 y HE4 versus otras combinaciones de marcadores (18).

Para mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores, Moore y colaboradores propusieron el uso de un algoritmo, el ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm), que combina los niveles de HE4, CA125 y el status premenopáusico o posmenopáusico de la mujer con masa pélvica, y cuyo objetivo es predecir la posibilidad de que esta sea maligna.

Este algoritmo, se basa en un análisis de regresión logística en mujeres:

Premenopáusicas: (Predictive Index (PI):  $-12 + 2.38 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.0626 * \text{LN}(\text{CA125})$ )

Posmenopáusicas: (Predictive Index (PI):  $-8.09 + 1.04 * \text{LN}(\text{HE4}) + 0.732 * \text{LN}(\text{CA125})$ )

(Predicted probability (PP):  $\exp(\text{PI}) / (1 + \exp(\text{PI})) * 100$ ).

#### Interpretacion de resultados:

**Premenopáusica:**

Valor ROMA  $\geq 13,1\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA  $< 13,1\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

**Postmenopáusica:**

Valor ROMA  $\geq 27,7\%$  Alto riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Valor ROMA  $< 27,7\%$  Bajo riesgo de hallar cáncer ovárico epitelial.

Además, el HE4 se encuentra elevado en más del 50% de los tumores que no expresan CA125, por lo que usar algoritmos que solo emplean este marcador supone no detectar determinados carcinomas que con el Índice ROMA si se detectarían. Igualmente, importante, HE4 y CA125 en combinación ha demostrado tener mayor sensibilidad en pacientes con estadios iniciales que el CA125 (18).

Sin embargo, y a pesar de que la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense autorizara en septiembre de 2011 el algoritmo, la publicación del mismo trajo consigo una multitud de estudios que criticaban o apoyaban su validez a la hora de diagnosticar cánceres de ovario. En el año 2012, Li y colaboradores publicaron un meta-análisis donde evaluaron 11 estudios que comparaban CA125, HE4 e Índice ROMA. Las conclusiones fueron las siguientes:

- El Índice ROMA puede ayudar a distinguir cáncer epitelial de ovario de masas pélvicas benignas.
- El Índice ROMA es más sensible pero menos específico de HE4.
- El Índice ROMA y HE4 son más específicos que CA125 para predecir cáncer epitelial de ovario.
- CA125 posee mejor capacidad diagnóstica que HE4 para predecir cáncer epitelial de ovario o cáncer de ovario.
- El Índice ROMA es un predictor prometedor para sustituir a CA125, pero su utilización requiere de más estudios.

Significativo fue el hecho que sólo 3 de los 11 estudios del meta-análisis evaluaron el papel del Índice ROMA en estadios precoces del cáncer epitelial de ovario. En los estadios iniciales, generalmente no hay manifestaciones clínicas específicas, y el diagnóstico es infrecuente. Por ello es importante que las

investigaciones clínicas futuras recluten suficientes pacientes en estadios iniciales. Analizando el Índice ROMA por subgrupos, los resultados fueron mejores en posmenopáusicas que en premenopáusicas, y mejor en estadios avanzados de cáncer epitelial de ovario que en el conjunto de los mismos o en estadios tempranos (Li et al., 2012). En este meta-análisis también se pone de manifiesto la variabilidad existente en cuanto a valores de corte para HE4 (70-150 pmol), e Índice ROMA (premenopáusicas 7.4%; 12.5%; 13.1%, y posmenopáusicas 10.9%; 14.4%; 24.3%; 27.7%), si bien el corte del marcador CA125 de 35 U/mL suele mantenerse constante. Solo uno utilizó un valor de corte de HE4 para premenopáusicas (70 pmol) y posmenopáusicas (140 pmol) (Bandiera et al., 2011). Teniendo en cuenta que los valores de HE4 en pacientes normales varían con la edad (Galgano et al., 2006; Bolstad et al., 2012), es esencial pues definir rangos y puntos de corte normales para mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, respectivamente (7).

### 2.3. ANTECEDENTES INVESTIGATIVOS

En el año 2010, Richard G. Moore y col., publico el estudio Comparación de un nuevo ensayo de marcador múltiple frente al Risk of Malignancy Index (RMI) para la predicción de Cáncer de ovario epitelial en pacientes con una masa pélvica, realizado en el Hospital MD Anderson (TEXAS); el cual concluyo que el algoritmo ROMA tenía una sensibilidad del 94,3% y RMI tenían una sensibilidad de 84.6% para distinguir tumoraciones aovaricas benignas del cáncer de ovario epitelial ( $P= .0029$ ). En los pacientes con enfermedad en estadio I y II, ROMA tuvo una sensibilidad del 85,3% en comparación con el 64,7% para el RMI ( $P < .0001$ ). Los valores de RMI se determinaron usando CA125, puntaje de formación de imágenes y estado menopáusico. Los valores de ROMA se determinaron usando HE4, CA125 y estado menopáusico.

Mona Aarenstrup Karlsen realizo la Evaluación de HE4, CA125, riesgo de malignidad ovárica algoritmo (ROMA) y el riesgo de Índice de malignidad (RMI) como herramientas de diagnóstico del cáncer epitelial de ovario en pacientes con una masa pélvica (2012), en el que se incluyó 809 tumores benignos, 79 tumores ováricos borderline, 252 cancer de ovario (64 tempranos y 188 tardíos), 9 no epiteliales y 69 cánceres no ováricos. Diferenciando entre cáncer de ovario y enfermedad benigna, la especificidad fue de 62,2 (CA125), 63,2 (HE4), 76,5 (ROMA) y 81,5 (RMI), por lo que HE4 y ROMA ayudan a diferenciar el cáncer de ovario de otras masas pélvicas, incluso en estadios tempranos. ROMA se desempeña tan bien como el ultrasonido y puede ser valioso como un biomarcador de primera línea para la selección de los pacientes de alto riesgo para la remisión a un centro terciario y otros diagnósticos.

En el año 2013, se publicó el artículo: Comparación del algoritmo HE4, CA125 y ROMA en mujeres con masa pélvica y su correlación con resultado patológico (Monte, Sandri y cols), el cual concluyo que los niveles medianos de CA125 y HE4 fueron mayores en pacientes con cáncer de ovario epitelial comparados con sujetos con enfermedad benigna ( $p < 0,0001$ ). La precisión resultante para HE4, CA125 y ROMA mostraron un buen desempeño que va desde 89,8% para CA125 en pacientes pre-menopáusicas y 93,3% para ROMA en pacientes posmenopáusicas. Un sub-análisis considerando los 40 pacientes con enfermedad endometrioide mostró la mayor precisión de HE4 en estos pacientes. Los datos presentados confirmaron la exactitud de HE4 y del algoritmo

ROMA en la distinción de Carcinoma de ovario de enfermedad benigna, con una tendencia hacia el mejor funcionamiento para ROMA que para CA125.

No se cuentan con estudios similares en Perú ni en nuestra región.

## 2.4. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Determinar el valor diagnóstico del Algoritmo ROMA en la predicción de cáncer de Ovario en mujeres con tumores pélvicos sospechosos de neoplasia maligna de ovario que acuden al Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas del Sur (IREN SUR) durante el periodo comprendido entre Enero del 2018 a Junio del 2019.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar la condición de benignidad o malignidad en las masas pélvicas sospechosas de cáncer de ovario
- Identificar edad de la población en estudio
- Identificar el lugar de procedencia de la población en estudio
- Identificar los antecedentes ginecológicos de la población en estudio
- determinar el tamaño de la tumoración de la población en estudio
- Identificar el estado menopáusico de la población en estudio
- Identificar las características ecográficas de la tumoración pélvica de la población en estudio.
- Identificar el nivel del marcador CA125 y HE4 de la población en estudio

## 2.5. HIPOTESIS

El algoritmo ROMA es útil para predecir cáncer de ovario epitelial en pacientes mujeres que acuden por consultorio externo de ginecología oncológica por masa pélvica sospechosa de neoplasia maligna de ovario.

### **3. PLANTEAMIENTO OPERACIONAL**

#### **3.1. TECNICAS, INSTRUMENTOS Y MATERIALES DE VERIFICACION**

Todos los datos serán recolectados en una ficha de recolección de datos (anexo 1), dicha ficha ha tenido una validación interna en 20 pacientes para este estudio.

Para la obtención del valor del algoritmo ROMA es necesario el valor del marcador sérico CA125, el cual será procesado en el laboratorio del IREN SUR bajo técnicas estandarizadas y como se viene realizando en la actualidad.

Para el dosaje de la proteína epididimaria humana 4 (HE4), se realizará con el KIT Quantikine® Human HE4/WFDC2, el cual es un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de fase sólida de 4,5 horas diseñado para medir HE4 humano en sobrenadantes de cultivo celular, suero, plasma, saliva y orina.

Al no contar con el marcador tumoral HE4 (Proteína 4 del epidídimo humano) disponible en el País, es que los autores del presente proyecto han importado el reactivo del extranjero asumiendo los costos que este requirió.

Se requerirá el apoyo de laboratorio clínico del IREN SUR para almacenar las muestras de suero a -20 °C de las pacientes que se incluyan en el estudio, para periódicamente ser enviadas al laboratorio Atahualpa S.A.C para el procesamiento de las mismas, ya que en este laboratorio se ha realizado la calibración del kit de pruebas del HE4 con pacientes sanas y pacientes con el diagnóstico confirmado de cáncer de Ovario.

#### **3.2. CAMPO DE VERIFICACION**

##### **3.2.1. UBICACIÓN ESPACIAL**

El estudio se realizará en el ámbito de consultorios externos del Instituto regional de enfermedades neoplásicas del Sur, situado en la A/V La Salud s/n – Arequipa

##### **3.2.2. UBICACION TEMPORAL**

El horizonte temporal del estudio está referido al presente entre Enero del 2018 a junio del 2019.

##### **3.2.3. UNIDAD DE ESTUDIO**

Las unidades de estudio están constituidas por las pacientes que acuden al consultorio de ginecología oncológica del IREN SUR, consultando por masa pélvica sospechosa de cáncer de ovario, que basados en datos de años anteriores, serán aproximadamente de 50 a 100 pacientes en el periodo planteado.

#### **CRITERIO DE INCLUSION**

Mujeres pre y post menopausicas que acuden por masa pélvica sospechosa, de cualquier tamaño y que acepten tratamiento quirúrgico.

#### **CRITERIO DE EXCLUSION**

Mujeres que no firmen consentimiento informado

Mujeres que no tengan resultado de HE4

Mujeres que no acepten la intervención quirúrgica planteada.

### **3.3. ESTRATEGIA DE RECOLECCION DE DATOS**

Para la recolección de datos se coordinará con el director del IREN SUR y con el jefe de servicio del servicio de Ginecología Oncológica

Se captará a toda paciente mujer que acuda por consultorio externo de ginecología oncológica del IREN SUR consultando por una masa pélvica, al cual se le informará sobre el estudio, para la firma del consentimiento informado en consultorio externo o en hospitalización.

Se llenará la ficha de recolección de datos, que contienen los antecedentes ginecológicos, historia de enfermedad, características imagenológicas de lesión, nivel de CA 125, nivel de HE4, resultado de biopsia por congelación y resultado de patología por parafina.

Durante el proceso de la aplicación de la encuesta, se debe verificar que la encuesta debe de estar llena correctamente y con todas las respuestas, a fin de identificar posibles errores o vacíos.

Se derivará a la paciente al laboratorio del IREN SUR, ubicado en la Av. La Salud S/n, donde se le realizará una toma de muestra sanguínea venosa, la cual se almacenará a -20 grados, para el dosaje de HE4 con el KIT de inmunoensayo Quantikine® Human HE4 / WFDC2; el cual se procesará en el laboratorio Atahualpa cito en la calle Ayacucho N° 121 A – Arequipa.

El resto de exámenes, entre ellos el marcador CA 125, serán procesados en el laboratorio del IREN SUR.

El kit Quantikine® Human HE4 / WFDC2 se encuentra validado para el análisis de HE4 en suero, plasma y saliva en mujeres pre y post menopáusicas, este KIT será probado en pacientes sanas y pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasia, para calibraciones y obtener valores estándar de control respectivos.

Se evaluará los resultados del estudio de anatomía patológica, ya sea por biopsia por congelación o por parafina, de las piezas operatorias obtenidas.

Una vez obtenidos los datos estos serán analizados e interpretados estadísticamente para correlacionar el resultado del Algoritmo ROMA con el resultado de patología.

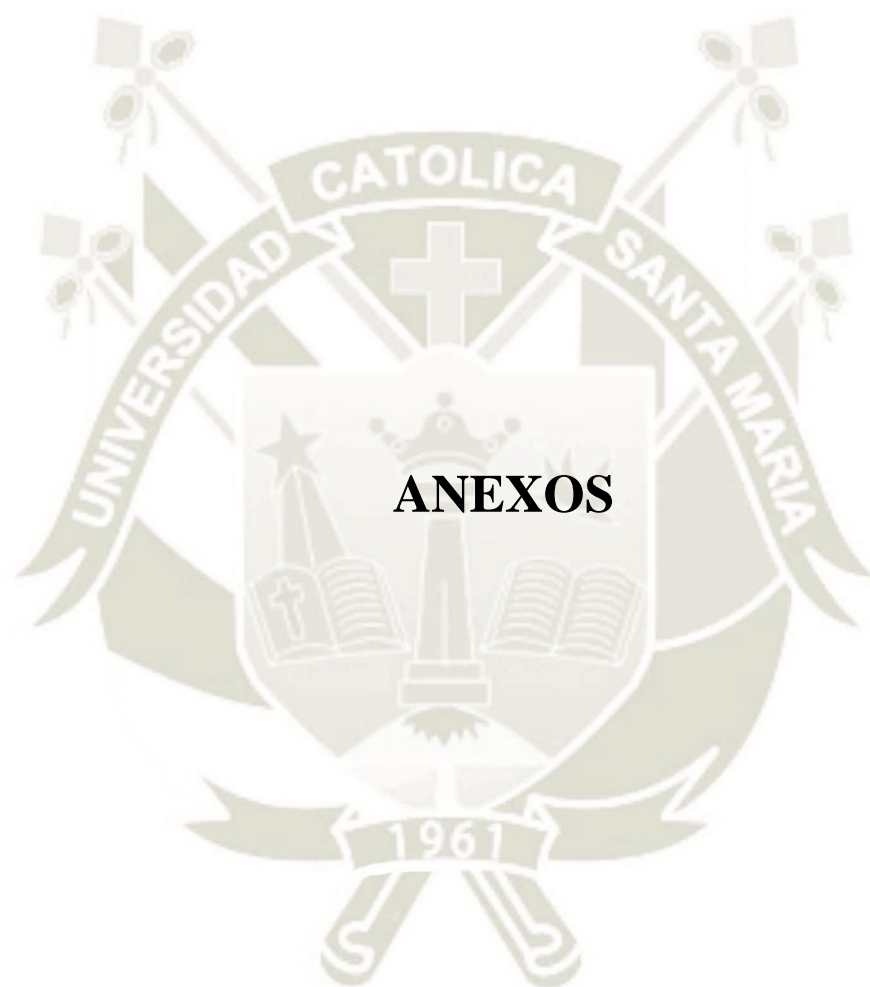
#### 4. CRONOGRAMA DE TRABAJO

Ítem /fecha	Noviembre 2017	Diciembre 2017	Enero 2018	Junio 2019
Correcciones de proyecto.	x	x		
Permiso inicio proyecto Jefe del IREN SUR			x	
Pruebas y controles de marcador HE4			x	
Inicio de recolección de muestras			x	
Fin de proyecto				x

## 5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Vita, Hellman y Rosenberg's: Cancer principles and practice of Oncology. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams and Wilkins. United States of America 2015.
2. Gordon C Jayson, Elise C Kohn, Henry C Kitchener, Jonathan A Ledermann. Ovarian cancer Lancet 2014; 384: 1376–88.
3. International Agency for Research on Cancer. Global cancer statistics. 2012. Disponible en: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)
4. Datos epidemiológicos [en línea] Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas. Disponible en: <http://www.inen.sld.pe/portal/estadisticas/datos-epidemiologicos.html>
5. Berek Jonathan S., Hacker Neville F: Berek and Hacker's, Gynecology Oncology. Wolters Kluwer. China 2015.
6. WHO, Pathology and Genetics. Tumors of the breast and female genital organs. Edited by Fattaneh A. Tavassoli and Peter Devilee. Lyon 2003
7. Evaluación del marcador HE4, CA125 e Índice ROMA en el diagnóstico diferencial de las masas anexiales. Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología Universidad de Málaga Tesis Doctoral. Marta Martínez Díez 10 Noviembre, 2015.
8. Russel Hogg and Michael Friendlander. Biology of epithelial Ovarian Cancer: Implications for screening women at high genetic risk. Journal of Clinical Oncology. April 2004.
9. Singer G, Oldt R, Cohen Y, et al: Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. J Natl Cancer Inst 95:484-486, 2003
10. Horiuchi A, Itoh K, Shimizu M, et al: Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development: A clinicopathologic approach. Gynecol Oncol 88:309-317, 2003
11. Sebastian Vaugh, Jermaine I. Coward and et al. Rethinking ovarian cancer: Recommendations for improving outcomes. Nature Journal- October 2011. Vol 11

12. K Strong, N Wald, A Miller, A Alwan, on behalf of the WHO Consultation Group. Current concepts in screening for non-communicable disease: World Health Organization Consultation Group Report on methodology of non-communicable disease screening. *J Med Screen* 2005;12:12–19
13. The effect of mass screening on incidence and mortality of squamous and adenocarcinoma of cervix uteri. *Obstetrics & Gynecology*. Volume 85, Issue 6, June 1995, Pages 1017-1021
14. FIGO GUIDELINES. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum, Jaime Prat ; for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology.
15. Archana R. Simmons, PhD,<sup>1</sup> Keith Baggerly, PhD,<sup>2</sup> and Robert C. Bast, Jr, MD<sup>1</sup>. The Emerging Role of HE4 in the Evaluation of Advanced Epithelial Ovarian and Endometrial Carcinomas
16. Tratamiento del cáncer. Oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Martín García Granados. Manual Moderno. 2016.
17. Early Detection and Treatment of Ovarian Cancer: Shifting from Early Stage to Minimal Volume of Disease Based on a New Model of Carcinogenesis Robert J. Kurman, MD, Kala Visvanathan, Gynecology and Obstetrics, and Medical Oncology, Bloomberg School of Public Health, The Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore.
18. (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Mona Aarenstrup Karlsen a, Noreen Sandhu b, Claus Høgdall c, Ib Jarle Christensen d, Lotte Nedergaard e, Lene Lundvall c, Svend A. Engelholm f, Anette T. Pedersen c, Dorthe Hartwell c, Magnus Lydolph b, Inga Alice Laursen b,<sup>1</sup>, Estrid V.S. Høgdall- *Gynecologic Oncology* 127 (2012) 379–383
19. Invited critical review ROMA, an algorithm for ovarian cancer Anita Monika Chudecka-Głaz Department of Gynecological Surgery and Gynecological Oncology of Adults and Adolescents, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm. *Clinica Chimica Acta* 440 (2015) 143–151



ANEXO 1

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA MUESTRAS BIOLÓGICAS (DETECCIÓN DE LA PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4)**

Usted tiene derecho a conocer el procedimiento al que va a ser sometido y las complicaciones más frecuentes que ocurren. Este documento intenta explicarle todas estas cuestiones; léalo atentamente y consulte con su médico todas las dudas que se le planteen.

Le recordamos que, por imperativo legal, tendrá que firmar, usted o su representante legal, familiar o persona vinculada de hecho, el Consentimiento Informado para que podamos realizarle dicho procedimiento/tratamiento.

PACIENTE Yo,  
D./Dña.....de.....años de edad,  
Historia Clínica n.º.....DNI n.º.....,  
con domicilio en.....

REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O PERSONA VINCULADA DE HECHO Yo, D./Dña.  
.....de.....años de edad, con domicilio  
en..... DNI  
N.º....., en calidad de.....del paciente.

DECLARO Que el Dr./la Dra.....N.º  
CMP.....me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, a obtener una muestra de mi sangre. He leído esta información que me ha entregado y que se reproduce a continuación.

**INTRODUCCIÓN** Se solicita su participación para un proyecto consistente en obtener una muestra de su sangre en un tubo de ensayo, dicha muestra será de 3 cc. Esto con la finalidad de poder detectar y dosar la PROTEÍNA EPIDIDIMAL HUMANA 4, con la finalidad de elaborar un análisis de este marcador para poder predecir el riesgo de que Ud pueda tener un tumor maligno de ovario.

La proteína 4 del epidídimo humano, o HE4, ha sido descrita en múltiples estudios como un biomarcador potencial para el cáncer de ovario, esto surgió después de que varios experimentos de hibridación comparativa cDNA encontraran un aumento de la expresión primaria de HE4 en algunos cánceres de ovario, en relación con los tejidos normales.

Tenga en cuenta que esta muestra sanguínea que le solicitamos puede ser obtenida fácilmente como cualquier otro examen de sangre al que ya fue sometida y **no requerirá ningún trámite ni pago adicional.**

Si da su consentimiento a la presente, dicha muestra será obtenida junto con el resto de exámenes que se le está solicitando como parte de su estudio, en el laboratorio del IREN SUR:

Se le pide que otorgue su consentimiento para poder utilizar sus muestras en investigación, con el fin de mejorar el tratamiento de enfermedades neoplásicas de ovario. Las muestras que usted dona con este Consentimiento Informado serán conservadas para su uso y para la aplicación de un reactivo especial, que ha sido importado desde el extranjero (U.S.A.), ya que este análisis aún no está disponible en nuestro país, cuya finalidad será predecir si Ud tiene un alto o bajo riesgo de tener un cáncer de Ovario.

Este documento se le proporciona para darle la información suficiente para que usted pueda entender los posibles riesgos y beneficios derivados de su participación en este proyecto y decida si desea participar o no en el mismo, ya que la participación es absolutamente voluntaria. Su decisión acerca de participar o no en el proyecto no afectará a la atención médica que le proporcionen sus médicos.

**NATURALEZA Y OBJETIVO DEL PROYECTO:** El cáncer de ovario es responsable del mayor número de muertes por tumores ginecológicos a nivel mundial. Está en segundo lugar después de Cáncer cervical en todo el mundo. Aproximadamente 85-90% de los cánceres de ovario son tumores epiteliales. Se estima que el cáncer de ovario afecta 238.719 mujeres en todo el mundo y causa más de 150.000 muertes al año. Esto clasifica el cáncer de ovario en el séptimo lugar en términos de incidencia entre los tumores malignos en mujeres y octavo con respecto a mortalidad por cáncer en todo el mundo. Los síntomas clínicos no se manifiestan bien en las primeras etapas de la enfermedad, lo que resulta en un diagnóstico tardío y mal pronóstico.

Una posible mejora de la supervivencia puede ser relacionada con un mejor diagnóstico en una fase temprana. Sin embargo aún no existe un método adecuado de detección temprana. La ecografía combinada con el examen ginecológico y la anamnesis es generalmente suficiente para establecer el diagnóstico. Desafortunadamente, la ecografía es equívoca en algunos casos. Desde hace varios años, la única manera de mejorar el diagnóstico fue medir CA-125 en pacientes con sospecha de cáncer de ovario. Debido a su baja especificidad, se han desarrollado otros enfoques. Incluyendo el desarrollo de algoritmos que combinan diferentes marcadores, pruebas de laboratorio e imágenes diagnósticas. Recientemente, la proteína epididimaria humana 4 (HE4) se ha convertido en uno de los marcadores tumorales para el cáncer de ovario más intensamente estudiados (ALGORITMO ROMA) y motivo del presente trabajo de investigación.

Por lo que sería adecuado contar en nuestro medio con un método de apoyo para el diagnóstico de tumores malignos de ovario, y de esa manera realizar un adecuado planeamiento de la cirugía.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO** Con este estudio pretendemos ayudar en la detección temprana de un posible cáncer de ovario en las mujeres que acuden a consulta del IREN SUR. Otorgando su consentimiento para obtener esta muestra de sangre. En ningún momento se utilizará la muestra con otra finalidad distinta a la mencionada.

**CONFIDENCIALIDAD** Toda la información que se obtenga de analizar las muestras que nos ceda, así como toda la información clínica referente a usted, utilizada en las investigaciones futuras, será considerada confidencial y tratada en consecuencia. Para garantizar el anonimato de su identidad (asegurar que la información de su muestra de sangre no se relaciona con su identidad), su muestra sólo irá identificada desde el momento mismo de la extracción con un código, no con su nombre. Sólo este código, y nunca su identidad, aparecerá donde figure la información clínica referida a usted. La relación entre su código y su identidad quedará custodiada por alguna persona autorizada del equipo investigador, adoptándose medidas estrictas para que tal información no esté disponible más que para este personal autorizado, que en ningún caso podrá desvelar su identidad a terceros. Así, podemos asegurar que cualquier información que se obtenga a partir de sus muestras biológicas será confidencial.

**PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA** Su participación en el proyecto de investigación mencionado es totalmente voluntaria. Si firma el Consentimiento Informado confirmará que desea participar. Si decide retirar su consentimiento, su muestra será destruida y no se utilizará más. Su no participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura. He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el médico que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha aclarado todas las dudas y preguntas que le he planteado respecto a los fines, alternativas, métodos, ventajas, inconvenientes y pronóstico de la misma, así como de los riesgos y complicaciones.

Y en tales condiciones, libre y voluntariamente, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me realice/realice al paciente el procedimiento/tratamiento quirúrgico de MUESTRAS BIOLÓGICAS (DETECCION DE LA PRÓTEINA EPIDIDIMAL HUMANA 4), en Arequipa, a .....del mes de .....del año.....

.....  
NOMBRES Y APELLIDOS

.....  
DNI

.....  
FIRMA Y HUELLA DIGITAL

ANEXO 2

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS PROYECTO ROMA

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS PROYECTO ROMA		ROMA
<b>IREN SUR</b>		
<b>DATOS DE LA FILIACION</b>		
NOMBRE:		
EDAD		
ANTECEDENTES PERSONALES DE CANCER	SI	NO
ANTECEDENTES FAMILIARES DE CANCER	SI	NO
ANTECEDENTES GINECOLOGICOS		
MENARQUIA		
FUM		
FECHA 1ER EMBARAZO		
NUMERO DE HIJOS		
USO DE ANTICONCEPTIVO		
NACIMIENTO: ARQ (1) PUN (2) MOQ (3) TAC (4) CUZ (5) MDD (6) APR (7) LIMA (8) ICA (9) OTRO (10)		
PROCEDENCIA: ARQ (1) PUN (2) MOQ (3) TAC (4) CUZ (5) MDD (6) APR (7) LIMA (8) ICA (9) OTRO (10)		
TELEF. DE CONTACTO:		
<b>ESTADO MENOPAUSICO</b>		
(1) PRE MENOPAUSIA		
(2) POST MENOPAUSIA		
(3) NO HAY DATOS		
<b>TIEMPO DE ENFERMEDAD</b>		
(1) MENOS DE 6 MESES		
(2) DE 6 A 12 MESES		EN NUMEROS
(3) MAS DE 12 MESES		
<b>SINTOMAS PRINCIPALES</b>		
1.- ASINTOMATICO		
2.- HALLAZGO ECOGRAFICO		
3.- DOLOR ABDOMINAL		
4.- DISTENSION /TUMORACION ABDON		
5.- DISMENORREA		
6.- GINECORRAGIA		
7.- OTROS		
<b>HALLAZGOS EN LOS ESTUDIOS DE IMAGEN REALIZADOS</b>		
<b>CARACTERISTICAS GENERALES (TAMAÑO TUMORAL)</b>		CM
<b>LATERALIDAD</b>		
1.- UNILATERAL		
2.- BILATERAL		
3.- NO ESPECIFICADO		
4.- NO HAY DATOS		
<b>CARACTERISTICAS ECOGRAFICAS SEGÚN CRITERIO IOTA</b>		
1.- QUISTE UNILOCLAR SIMPLE		
2.- QUISTE MULTILOCLAR SIMPLE		
3.- QUISTE UNILOCLAR SOLIDO O COMPLEJO		
4.- QUISTE MULTILOCLAR SOLIDO O COMPLEJO		
5.- TUMOR SOLIDO		
6.- NO CLASIFICABLE		
7.- NO HAY DATOS		
<b>TOMOGRAFIA</b>		
<b>TAMAÑO TUMORAL</b>		CM
<b>CARACTERISTICA DE LA LESION</b>		
1.- QUISTICA		
2.- SOLIDA		
3.- COMPLEJA		
4.- NO ESPECIFICADO		
5.- NO HAY DATOS		
<b>ADENOPATIAS REGIONALES</b>		
1.- SIN ADENOPATIAS		
2.- CON ADENOPATIAS		
3.- NO ESPECIFICADO		
4.- NO HAY DATOS		
<b>METASTASIS A DISTANCIA</b>		
1.- SIN METASTASIS A DISTANCIA		
2.- CON METASTASIS A DISTANCIA		
3.- NO ESPECIFICADO		
4.- NO HAY DATOS		

<b>ASCITIS</b>										
1.- PRESENCIA DE ASCITIS										
2.- SIN PRESENCIA DE ASCITIS										
3.- NO ESPECIFICADO										
4.- NO HAY DATOS										
<b>DERRAME PLEURAL</b>										
1.- PRESENCIA DE DERRAME PLEURAL										
2.- SIN PRESENCIA DE DERRAME PLEURAL										
3.- NO ESPECIFICADO										
4.- NO HAY DATOS										
<b>ESTUDIOS DE LABORATORIO</b>										
VALOR DE CA 125										
VALOR DE HE4										
VALOR CALVULADO ALGORITMO ROMA										
1.- PREMENOPAUSICA										
2.- POSTMENOPAUSICA										
<b>RESULTADO BIOPSIA POR CONGELACION</b>										
<b>BENIGNO</b>										
1.- CISTADENOMA SEROSO										
2.- CISTADENOMA MUCINOSO										
3.- TERATOMA										
4.- FIBROMA										
5.- CISTADENOFIBROMA										
6.- OOFORITIS - ABCESO										
7.- QUISTE PARA TUBAROII										
8.- ENDOMETRIOSIS										
9.- NO ESPECIFICADO										
10.- OTROS										
<b>MALIGNO</b>										
1.- SEROSO										
2.- MUCINOSO										
3.- ENDOMETOIDE										
4.- CELULAS CLARAS										
5.- NO ESPECIFICADO										
6.- OTRO										ESPECIFICAR:
<b>BORDERLINE</b>										
1.- SEROSO										
2.- MUCINOSO										
3.- ENDOMETOIDE										
4.- CELULAS CLARAS										
5.- OTRO										ESPECIFICAR:
<b>RESULTADO FINAL ANATOMIA PATOLOGICA DE PIEZA OPERATORIA</b>										
<b>BENIGNO</b>										
1.- CISTADENOMA SEROSO										
2.- CISTADENOMA MUCINOSO										
3.- TERATOMA										
4.- FIBROMA										
5.- CISTADENOFIBROMA										
6.- OOFORITIS - ABCESO										
7.- QUISTE PARA TUBAROII										
8.- ENDOMETRIOSIS										
9.- NO ESPECIFICADO										
10.- OTROS										
<b>MALIGNO</b>										
1.- SEROSO										
2.- MUCINOSO										
3.- ENDOMETOIDE										
4.- CELULAS CLARAS										
5.- NO ESPECIFICADO										
6.- OTRO										ESPECIFICAR:
<b>BORDERLINE</b>										
1.- SEROSO										
2.- MUCINOSO										
3.- ENDOMETOIDE										
4.- CELULAS CLARAS										
5.- OTRO										ESPECIFICAR:

ANEXO 3

CARTA DE COMPROMISO DE LABORATORIO ATAHUALPA



**CENTRO DE DIAGNOSTICOS DOCTOR ATAHUALPA S.A.C.**

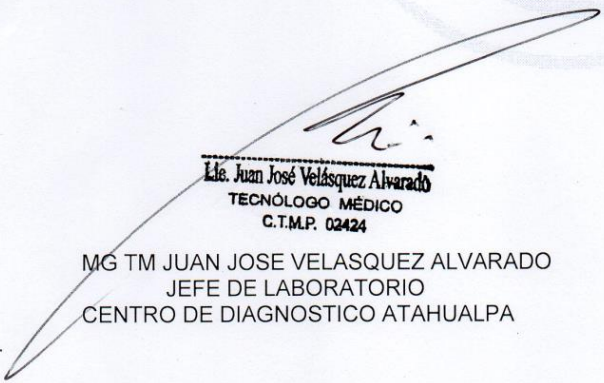
Laboratorio de Analisis Clínicos • Radiografías Digitales • Mamografías Digitales  
• Ecografía 3D y 4D • Doppler a Color • Marcadores Ecográficos • Ecocardiografía

**ACUERDO DE COLABORACIÓN PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACION: “UTILIDAD DEL USO DEL ALGORITMO ROMA PARA EL DIAGNOSTICO DE CANCER DE OVARIO EN UNA POBLACION DE AREQUIPA”**

Por medio del presente documento se hace de conocimiento el acuerdo entre el laboratorio clínico del Centro de Diagnóstico Dr. Atahualpa y residentes de cirugía oncológica del instituto regional de enfermedades neoplásicas del Sur (IREN SUR) para la realización del proyecto de investigación “UTILIDAD DEL ALGORITMO ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM) PARA EL DIAGNOSTICO DE CANCER DE OVARIO EN UNA POBLACION DE AREQUIPA”.

El apoyo de laboratorio clínico Atahualpa, será procesando las muestras de suero obtenidas de pacientes con sospecha de cáncer de ovario, utilizando El kit Quantikine® Human HE4 / WFDC2 el cual se encuentra validado para el análisis de HE4 (proteína 4 del epidídimo humano) en suero.

Las muestras serán recolectadas y almacenadas en las instalaciones del IREN SUR, y enviadas periódicamente a nuestras instalaciones de calle Ayacucho 121 A, para el procesamiento de las mismas, el cual se realizara hasta la finalización del presente trabajo de investigación, además de ser parte del análisis final, conclusiones y publicación de resultados.

  
Lta. Juan José Velásquez Alvarado  
TECNOLOGO MÉDICO  
C.T.M.P. 02424

MG TM JUAN JOSE VELASQUEZ ALVARADO  
JEFE DE LABORATORIO  
CENTRO DE DIAGNOSTICO ATAHUALPA

Arequipa 12 de Diciembre del 2017

ANEXO 4

CERTIFICADO DEL PROVEEDOR DEL KIT ADQUIRIDO PARA DOSAJE DE HE4

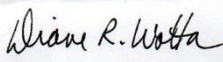


**Quantikine® ELISA**  
**Human HE4/WFDC2**  
Catalog Number: DHE400  
Expiration: 11 Oct 2018  
Lot: P151110

### Certificate of Analysis

COMPONENTS	LOT#
Coated Plate	P146404
Conjugate	P148000
Color Reagent A	P132147
Color Reagent B	P132150
Standard Recon. Vol: 0.90 mL	1434521
Assay Diluent RD1W	P141382
Assay Diluent RD1-62	P133191
Calibrator Diluent RD5-26	P107124
Wash Buffer Concentrate	P138786
Stop Solution	P129164

It is hereby certified that the above product has been tested for proper performance and function under our established Quality Control Testing criteria. It is authorized by our Quality Assurance program to be released for sale.



**Diane R. Wotta, Ph.D.**  
Sr. Director, Quality and Regulatory Affairs  
This C of A was updated on 14 Sep 17, Rev.0

---

<b>bio-technne</b>				
bio-technne.com	North America	Europe - Middle East - Africa	China	Rest of World
info@bio-technne.com			info.cn@bio-technne.com	bio-technne.com/find-us/distributors
techsupport@bio-technne.com	TEL 800 343 7475	TEL +44(0)1235 529449	TEL +86 (21) 5280373	TEL +612 379 2956

Bio-Techne is a trading name for R&D Systems