

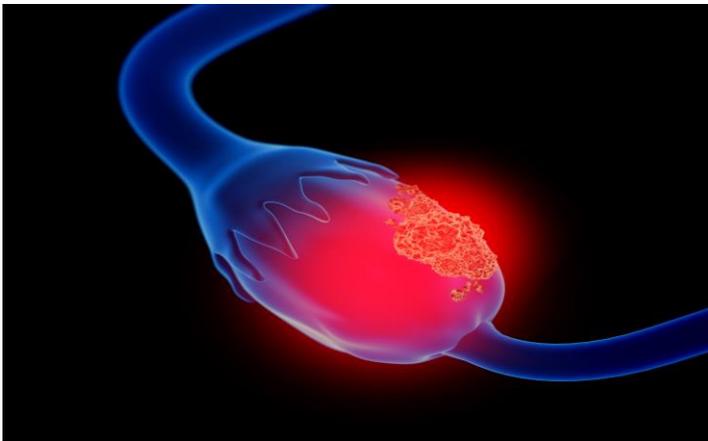
# Novedades en las pruebas de biomarcadores para el cáncer de ovario

10 de abril de 2019

Andrew John Li, MD

Contemporary OB/GYN, vol. 64 No 04 , Volumen 64 , Edición 04

*Actualmente, la FDA ha aprobado tres pruebas para clasificar las masas pélvicas en mujeres asintomáticas.*



© Medistock - stock.adobe.com

El manejo de una masa anexial es un escenario clínico común para los obstetras, ginecólogos y otros proveedores de salud de la mujer. Las masas se pueden identificar en los exámenes anuales de rutina, de manera incidental durante la obtención de imágenes para otras afecciones, o cuando las mujeres presentan sintomatología pélvica y / o abdominal. En última instancia, se descubre que muchas masas son benignas en el momento de la cirugía. Otros, sin embargo, son malignos y la derivación preoperatoria adecuada a un oncólogo ginecológico para el tratamiento quirúrgico, la estadificación y la determinación de la terapia adyuvante potencial es fundamental para el resultado en estas pacientes.

El cáncer de ovario epitelial sigue siendo una enfermedad agresiva. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima que en 2019, 22,530 mujeres serán diagnosticadas con cáncer de ovario y 13,980 de ellas morirán, clasificando a esta neoplasia maligna como la quinta más letal detrás de pulmón, mama, colon y páncreas. <sup>1</sup> Desafortunadamente, menos de la mitad de todas las mujeres con cáncer de ovario son atendidas por un oncólogo ginecológico, a pesar de los datos que respaldan la mejora de los resultados cuando un especialista administra su atención. <sup>2,3</sup> Estos hallazgos subrayan la importancia de una derivación adecuada y temprana.

Determinar qué mujeres con masas anexiales finalmente tendrán cáncer en el momento de la cirugía sigue siendo un desafío clínico. Para ayudar en esta estratificación del riesgo, la evaluación inicial de las mujeres con una masa pélvica generalmente ha incluido imágenes de ultrasonido y pruebas de biomarcadores séricos. Para atender mejor a los pacientes con mayor riesgo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) recomienda la derivación a un oncólogo ginecólogo para las mujeres que tienen una masa pélvica combinada con CA125 sérico

elevado, ascitis y / o evidencia de enfermedad metastásica. <sup>4</sup>Para las mujeres que tienen una masa pero sin ascitis o imágenes que sugieran una enfermedad metastásica, la precisión de los biomarcadores para la identificación de las personas con mayor riesgo de cáncer es crucial para determinar si se beneficiarían de una derivación especializada. Esta revisión actualiza nuestro conocimiento actual sobre la utilización de biomarcadores preoperatorios para optimizar los resultados para las mujeres con una masa pélvica.

## **Prueba de CA125**

El biomarcador sérico CA125 se ha considerado durante mucho tiempo una de las principales herramientas de evaluación en la evaluación preoperatoria de mujeres con masas pélvicas o anexiales. CA125 es una proteína expresada en los tejidos epiteliales, incluido el revestimiento mesotelial de la pleura y el peritoneo, y las células de Müller de las trompas de Falopio, el endometrio y el endocérvix. <sup>5</sup>

Sorprendentemente, CA125 no se expresa típicamente en el epitelio superficial de los ovarios benignos. Sin embargo, el 90% de las mujeres con cáncer de ovario epitelial metastásico tienen niveles séricos elevados, lo que ha llevado a la adopción generalizada de esta prueba en la evaluación de una posible malignidad. Desafortunadamente, la sensibilidad y especificidad de CA125 para predecir el cáncer de ovario sigue siendo baja. El cincuenta por ciento de las mujeres con cánceres de ovario en etapa I, donde la enfermedad se limita a los ovarios, tendrán un nivel de CA125 preoperatorio normal. Además, varias afecciones conducirán a elevaciones séricas de CA125. Estos incluyen procesos ginecológicos benignos, como fibromas uterinos, ovulación, menstruación y endometriosis, y neoplasias malignas de otros órganos abdominales, como cánceres gástrico, de colon y páncreas. <sup>5</sup>Por estos motivos, la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA) no ha aprobado el CA125 para uso preoperatorio, sino solo para la vigilancia del cáncer después de un diagnóstico de cáncer de ovario.

## **Nuevos biomarcadores**

Durante las últimas décadas, las limitaciones en la capacidad del CA125 para detectar el cáncer de ovario han llevado a los investigadores a evaluar proteínas séricas adicionales como posibles candidatos para la utilidad de los biomarcadores, dada la relativa facilidad y reproducibilidad fiable de las pruebas séricas. Varios estudios iniciales a principios de la década de 2000 sugirieron combinaciones de marcadores séricos, en contraste con CA125 solo, como una herramienta de diagnóstico en mujeres con masas anexiales. Estos incluyen la prueba de suero OvaSure, que incorporó niveles séricos de leptina, prolactina, osteopontina, factor de crecimiento similar a la insulina II, factor inhibidor de macrófagos y CA125 en un algoritmo de diagnóstico. La prueba OvaCheck expandió de manera similar esta escala en análisis de perfil proteómico de miles de proteínas séricas. <sup>6-8</sup> Desafortunadamente, la falta de estudios de validación socavó la efectividad de estas modalidades en la atención clínica.

## **HE4 y el algoritmo de riesgo de malignidad**

Nuevos datos identificaron marcadores adicionales, que han llevado al desarrollo y validación de pruebas de diagnóstico en la atención clínica de mujeres con una masa pélvica. La proteína 4 del epidídimo humano, o HE4, es un inhibidor de la proteasa expresado por células ováricas epiteliales malignas que pueden identificarse en el suero de mujeres con cáncer de ovario. <sup>9</sup> En 2008, los datos sobre HE4 llevaron a la aprobación de la FDA como una herramienta de monitoreo para mujeres que tienen antecedentes de cáncer de ovario.

Investigaciones posteriores que examinaron HE4 en combinación con CA125, en el contexto del estado menopáusico, llevaron al desarrollo de un modelo de regresión logística como herramienta de diagnóstico en mujeres con una masa pélvica. Este algoritmo de riesgo de malignidad (ROMA) clasifica a las pacientes en alto riesgo o bajo riesgo de cáncer de ovario

según una puntuación, que es un índice predictivo calculado con ecuaciones que difieren según el estado menopáusico de la paciente (Tabla 1). Hay calculadoras disponibles en línea que pueden generar la evaluación de riesgos basada en los resultados de los ensayos CA125 y HE4, junto con el estado de la menopausia.

TABLE 1 ROMA score calculation	
Premenopausal women*	$PI = -12.0 + 2.38 \times LN[HE4] + 0.0626 \times LN[CA125]$
Postmenopausal women**	$PI = -8.09 + 1.04 \times LN[HE4] + 0.432 \times LN[CA125]$
Predicted probability	$Exp(PI)/[1 + exp(PI)] \times 100$

Abbreviations: exp, exponential; LN, natural logarithm; PI, predictive index; ROMA, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm  
 \*A score > 12.5% is considered high risk in premenopausal women.  
 \*\*A score > 14.4% is considered high risk in postmenopausal women.

tabla 1

Los estudios de validación que llevaron a la aprobación de ROMA por la FDA se detallaron en una revisión anterior en esta revista.<sup>10</sup> En resumen, el estudio prospectivo inicial en una población de alto riesgo (mujeres reclutadas después de consultar a un oncólogo ginecológico) identificó sensibilidades del 92% y 76% (para mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente), con una especificidad del 75%.<sup>11</sup> Un estudio posterior en una población de bajo riesgo (mujeres con una masa anexial reclutadas en el estudio después de ver a un ginecólogo, médico de familia, internista o cirujano general) informó sensibilidades del 100% y 92% y especificidades del 76% y 74% (en mujeres posmenopáusicas y premenopáusicas, respectivamente).<sup>12</sup> Estos datos llevaron a la aprobación de ROMA por la FDA en 2011 para determinar el riesgo de cáncer de ovario en mujeres con una masa pélvica.

## OVA1

En estudios paralelos, otros investigadores examinaron biomarcadores adicionales en un ensayo de índice multivariante como herramienta de diagnóstico en mujeres con sospecha de neoplasias malignas de ovario. Este ensayo, ahora conocido como OVA1, incorpora niveles séricos de cinco proteínas séricas (transtiretina, apolipoproteína A-1, b2-microglobulina, transferrina y CA125) en un cálculo de software patentado para generar una probabilidad alta o baja de puntuación de malignidad (Tabla 2). Al igual que con ROMA, el estado de la menopausia afecta la interpretación de la puntuación; 5.0 o más se considera alta probabilidad de cáncer de ovario en mujeres premenopáusicas, mientras que una puntuación de 4.4 o más es alta probabilidad en mujeres posmenopáusicas.

TABLE 2 Comparison of OVA1 and Overa	
OVA1	Overa
Apolipoprotein A-1	Apolipoprotein A-1
Transthyretin	Human epididymis protein 4 (HE4)
Beta-2-microglobulin	Follicle-stimulating hormone (FSH)
Transferrin	Transferrin
CA125	CA125

Tabla 2

Los estudios de validación que llevaron a la aprobación de OVA1 por parte de la FDA se detallaron en una revisión anterior en esta revista.<sup>10</sup> En resumen, se encontró que la sensibilidad de OVA1 era del 100% para el cáncer de ovario en estadios II, III y IV, y del 90% para el cáncer de ovario en estadio I. Sin embargo, la especificidad en esta cohorte fue del 43% para OVA1 solo y del 35% para OVA1 combinada con la evaluación del médico.<sup>13</sup> Los investigadores de este estudio evaluaron más a fondo su cohorte en el contexto de las pautas de derivación del ACOG; al sustituir OVA1 por CA125, encontraron una sensibilidad mejorada (94% con OVA1 versus 77% con CA125) pero menor especificidad (35% versus 68%).<sup>14</sup> Estos estudios llevaron a la aprobación de este ensayo por parte de la FDA en 2009 como una herramienta que puede utilizar el médico de cabecera de una paciente para decidir si una paciente con una masa ovárica debe ser derivada a un ginecólogo o un oncólogo ginecológico. No está aprobado para su uso para detectar o determinar si un paciente debe someterse a una cirugía.

## Overa

La especificidad relativamente baja de OVA1 llevó a muchos obstetras y ginecólogos a preocupaciones válidas acerca de que una mayor proporción de pacientes con enfermedades benignas fueran derivados a especialistas fuera de sus prácticas. Como tal, los avances en biomarcadores adicionales han llevado a una prueba OVA1 de segunda generación. Inicialmente conocido como OVA2, este nuevo ensayo ahora tiene la marca comercial Overa. Overa reemplaza la transtiretina y la beta-2-microglobulina de OVA1 con HE4 y la hormona estimulante del folículo (FSH) (Tabla 2). Los objetivos de este nuevo ensayo son mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) de OVA1 mientras se mantiene una alta sensibilidad y un valor predictivo negativo; Además, la inclusión de FSH anuló la necesidad de que los médicos determinen el estado de la menopausia al interpretar los resultados. Overa estratifica a los pacientes con una masa anexial en categorías de alto o bajo riesgo según una escala de 0 a 10, y utiliza un único límite de 5. La validez clínica se determinó utilizando muestras de suero almacenadas de una cohorte prospectiva de 493 mujeres sometidas a cirugía para una masa anexial, con una prevalencia de cáncer observada del 18,7%. La sensibilidad de Overa se mantuvo alta en 91%; la combinación de la puntuación de Overa con la evaluación del médico demostró una sensibilidad del 94%.<sup>15</sup> La especificidad de Overa fue significativamente mayor al 69%, en comparación con el 54% observado en la misma cohorte con OVA1.

El VPP de Overa también fue superior (40% versus 31%). La inclusión de Overa con la evaluación del médico identificó el 75% de las neoplasias malignas omitidas solo por la evaluación del médico. Estos datos llevaron a la aprobación de la FDA en 2016 para comercializar este ensayo de segunda generación junto con una evaluación clínica y por imágenes independiente antes de la cirugía planificada para mujeres con una masa pélvica.

Overa se ha examinado más a fondo en una cohorte independiente para evaluar la combinación de un índice de síntomas con este ensayo para predecir el riesgo de malignidad en una cohorte prospectiva de 216 mujeres con una masa anexial documentada planificada para cirugía. En esta cohorte donde se encontró que 64 pacientes (21%) tenían cánceres epiteliales de ovario o de las trompas de Falopio, síntomas autoinformados (dolor pélvico y / o abdominal, aumento del tamaño abdominal y / o distensión abdominal y dificultad para comer y / o sentirse lleno) y Overa de forma independiente demostraron altas sensibilidades (87% y 92%, respectivamente). Sin embargo, la combinación de un índice de síntomas positivo y una prueba de Overa positiva condujo a una mejora significativa en la sensibilidad (96%).<sup>dieciséis</sup> En conjunto, estos datos sugieren que la evaluación del médico, incluida la evaluación de los síntomas autoinformados por el paciente, combinada con Overa son herramientas poderosas y precisas para determinar qué pacientes tienen mayor riesgo de malignidad.

## Conclusión

Los avances en el descubrimiento de biomarcadores han llevado a varias pruebas aprobadas por la FDA superiores al CA125 en la evaluación preoperatoria de mujeres con una masa pélvica. Si bien OVA1 tiene una mayor sensibilidad para determinar la malignidad que el CA125, su menor especificidad puede generar derivaciones de enfermedades benignas a oncólogos ginecológicos. Tanto Overa como ROMA tienen sensibilidades superiores comparables, y sus especificidades mejoradas pueden determinar con mayor precisión qué subgrupos de pacientes se beneficiarían más de la consulta con un oncólogo ginecológico. Si bien ninguna de estas tres pruebas puede o debe usarse para el cribado de mujeres asintomáticas con imágenes sin complicaciones, Overa y ROMA representan la culminación de esfuerzos significativos que pueden mejorar la estratificación del riesgo en mujeres con una masa pélvica para clasificar su atención al proveedor adecuado.

*Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani*

## Divulgaciones:

El autor no informa de posibles conflictos de intereses con respecto a este artículo.

## Referencias:

- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69: 7-34.
- Mercado C, Zingmond D, Karlan BY, et al. Calidad de la atención en el cáncer de ovario avanzado: la importancia de la especialidad del proveedor. *Gynecol Oncol.* 2010; 117 (1): 18-22.
- Minig L, Padilla-Iserte P, Zorrero C. La relevancia de los oncólogos ginecológicos para brindar atención de alta calidad a las mujeres con cáncer ginecológico. *Oncología de fronteras.* 2016; 5: 1-6.
- Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. Boletín de Práctica No 174: Evaluación y manejo de masas anexiales. *Obstet Gynecol.* 2016; 128 (5): e210-226.
- Bast RC, Xu FJ, Yu HY, Barnhill S, Zhang Z, Mills GB. CA-125: el pasado y el futuro. *Marcadores Int J Biol.* 1998; 13 (4): 179-187.
- Visintin I, Feng Z, Longton G, et al. Marcadores de diagnóstico para la detección precoz del cáncer de ovario. *Clin Cancer Res.* 2008; 14 (4): 1065-1072.
- Mor G, Visintin I, Lai Y, et al. Marcadores de proteínas séricas para la detección precoz del cáncer de ovario. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102 (21): 7677-7682.
- Petricoin EF, Ardekani Am, Hitt BA, et al. Uso de patrones proteómicos en suero para identificar cáncer de ovario. *Lanceta.* 2002; 359 (9306): 572-577.
- Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. La proteína HE4 (WFDC2) es un biomarcador del carcinoma de ovario. *Cancer Res.* 2003; 63 (13): 3695-3700.
- 10. Li AJ. Nuevos biomarcadores para el cáncer de ovario: OVA1 y ROMA en el diagnóstico. *Ginecología despreciable.* 2012; 57: 28-35.
- Moore RG, McMeekin Ds, Brown AK, et al. Un nuevo bioensayo de marcadores múltiples que utiliza He4 y CA125 para la predicción del cáncer de ovario en pacientes con una masa pélvica. *Gynecol Oncol.* 2009; 112 (1): 40-46.
- Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluación de la precisión diagnóstica del algoritmo de riesgo de malignidad de ovario en mujeres con masa pélvica. *Obstet Gynecol.* 2011; 118 (2 pt 1): 280-288.

- Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG y col. Efectividad de un ensayo de índice multivariado en la evaluación preoperatoria de tumores de ovario. *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (6): 1289-1297.
- Ware Miller R, Smith A, DeSimone CP, et al. Rendimiento de las pautas de derivación de tumores de ovario del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos con un ensayo de índice multivariante. *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (6): 1298-1306.
- Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW y col. Validación de un ensayo de índice multivariado de segunda generación para el riesgo de malignidad de las masas anexiales. *Soy J Obstet Gynecol.* 2016; 82: e1-e11.
- Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, et al. Índice de síntomas combinado y prueba de biomarcadores multivariados de segunda generación para la predicción de cáncer de ovario en pacientes con una masa anexial. *Gynecol Oncol.* 2018; 150: 318-323.

Fuente: <https://www.contemporaryobgyn.net/ovarian-cancer/whats-new-biomarker-testing-ovarian-cancer>