

DOI: 10.26820/recimundo/9.(1).enero.2025.268-278

URL: <https://recimundo.com/index.php/es/article/view/2497>

EDITORIAL: Saberes del Conocimiento

REVISTA: RECIMUNDO

ISSN: 2588-073X

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Artículo de revisión

CÓDIGO UNESCO: 32 Ciencias Médicas

PAGINAS: 268-278



Biomarcadores tumorales en el cáncer de ovario para diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida

Tumor biomarkers in ovarian cancer for diagnosis, prognosis and targeted therapy

Biomarcadores tumorais no cancro do ovário para diagnóstico, prognóstico e terapia orientada

Diego Andrés Ramón Armijos¹; Nataly Vanessa Bonilla Patiño²; Sofía Carolina Galarza Figueroa³; Juan Pablo Yacelga Sarmiento⁴

RECIBIDO: 26/11/2024 **ACEPTADO:** 30/12/2024 **PUBLICADO:** 18/01/2025

1. Médico General; Médico Rural en el Centro de Salud San Fernando; San Fernando, Ecuador; diegoandy10@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0003-5681-8661>
2. Médica General; Médico Rural en el Centro de Salud San Fernando; San Fernando, Ecuador; natalybonillap@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0009-0542-6805>
3. Médica General; Investigadora Independiente; Guayaquil, Ecuador; caro_ren3@hotmail.com;  <https://orcid.org/0009-0002-2323-6297>
4. Médico; Investigador Independiente; Guayaquil, Ecuador; pabloyacelga15@gmail.com;  <https://orcid.org/0009-0000-8030-5354>

CORRESPONDENCIA

Diego Andrés Ramón Armijos
diegoandy10@hotmail.com

San Fernando, Ecuador

RESUMEN

El cáncer de ovario es uno de los tipos de cáncer con mayor tasa de mortalidad a nivel mundial y su origen es múltiple, por lo que resulta imperioso que la ciencia médica moderna haga uso de todo su arsenal de técnicas y métodos para la prevención, diagnóstico temprano, pronóstico, terapia dirigida y control. En este sentido, los biomarcadores tumorales se usan en la actualidad con frecuencia para mejorar el diagnóstico, pronóstico, terapia y vigilar y controlar la recurrencia del cáncer de ovario. En consecuencia, el propósito de la presente investigación es plasmar algunas generalidades acerca de los principales biomarcadores tumorales usados en el cáncer de ovario para el diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida. La metodología empleada es una revisión bibliográfico – documental. Los biomarcadores tumorales en el cáncer de ovario tienen baja especificidad, en consecuencia, su uso se concentra en la orientación del diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida, así como la vigilancia y control de la recurrencia. Entre los biomarcadores tumorales, el Ca125 es uno de los marcadores más utilizados, se encuentra en el 90% de las mujeres con cáncer epitelial ovárico avanzado. El biomarcador HE4, se ha probado que es una proteína importante no solo en el diagnóstico clínico y el tratamiento del cáncer de ovario epitelial sino también en su base mecanística. El AFP puede usarse para guiar las opciones de tratamiento para tipos específicos de cáncer, con un potencial clínico para diagnosticar, detectar y generar seguimiento del cáncer de ovarios, sobre todo en combinación con el análisis de CA125. Por último, es fundamental destacar el valor que tiene la alta precisión diagnóstica de un enfoque combinado.

Palabras clave: Biomarcadores, Tumorales, Cáncer, Ovario, Diagnóstico.

ABSTRACT

Ovarian cancer is one of the types of cancer with the highest mortality rate worldwide and its origin is multiple, so it is imperative that modern medical science makes use of its entire arsenal of techniques and methods for prevention, early diagnosis, prognosis, targeted therapy and control. In this sense, tumor biomarkers are currently frequently used to improve diagnosis, prognosis, therapy and to monitor and control the recurrence of ovarian cancer. Consequently, the purpose of this research is to capture some generalities about the main tumor biomarkers used in ovarian cancer for diagnosis, prognosis and targeted therapy. The methodology used is a bibliographic-documentary review. Tumor biomarkers in ovarian cancer have low specificity, therefore, their use is concentrated on the guidance of diagnosis, prognosis and targeted therapy, as well as the monitoring and control of recurrence. Among tumor biomarkers, Ca125 is one of the most used markers, found in 90% of women with advanced epithelial ovarian cancer. The HE4 biomarker has been proven to be an important protein not only in the clinical diagnosis and treatment of epithelial ovarian cancer but also in its mechanistic basis. AFP can be used to guide treatment options for specific cancer types, with a clinical potential to diagnose, detect and generate follow-up of ovarian cancer, especially in combination with CA125 analysis. Finally, it is essential to highlight the value of the high diagnostic accuracy of a combined approach.

Keywords: Biomarkers, Tumor, Cancer, Ovary, Diagnosis.

RESUMO

O cancro do ovário é um dos tipos de cancro com maior taxa de mortalidade em todo o mundo e a sua origem é múltipla, pelo que é imperativo que a ciência médica moderna utilize todo o seu arsenal de técnicas e métodos para a prevenção, o diagnóstico precoce, o prognóstico, a terapia dirigida e o controlo. Neste sentido, os biomarcadores tumorais são atualmente utilizados com frequência para melhorar o diagnóstico, o prognóstico, a terapia e para monitorizar e controlar a recorrência do cancro do ovário. Assim sendo, o objetivo desta investigação é o de captar algumas generalidades sobre os principais biomarcadores tumorais utilizados no cancro do ovário para diagnóstico, prognóstico e terapia dirigida. A metodologia utilizada é uma revisão bibliográfica-documental. Os biomarcadores tumorais no cancro do ovário apresentam baixa especificidade, pelo que a sua utilização se concentra na orientação do diagnóstico, prognóstico e terapêutica dirigida, bem como na monitorização e controlo da recorrência. Entre os biomarcadores tumorais, o Ca125 é um dos marcadores mais utilizados, encontrado em 90% das mulheres com cancro epitelial do ovário avançado. O biomarcador HE4 demonstrou ser uma proteína importante não só no diagnóstico clínico e no tratamento do cancro epitelial do ovário, mas também na sua base mecanicista. A AFP pode ser utilizada para orientar as opções de tratamento para tipos de cancro específicos, com um potencial clínico para diagnosticar, detetar e gerar o acompanhamento do cancro do ovário, especialmente em combinação com a análise do CA125. Por último, é essencial salientar o valor da elevada precisão de diagnóstico de uma abordagem combinada.

Palavras-chave: Biomarcadores, Tumor, Cancro, Ovário, Diagnóstico.

Introducción

Las enfermedades no transmisibles (ENT) se encuentran entre las principales causas de muerte en todo el mundo. Debido a los grandes cambios en la fertilidad y la esperanza de vida, la población mundial está creciendo rápidamente y, en consecuencia, las enfermedades no transmisibles, incluido el cáncer, están aumentando significativamente. El cáncer es la segunda causa de muertes en todo el mundo, después de las enfermedades cardiovasculares. De entre los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de ovario se considera el séptimo cáncer más común entre las mujeres y representa aproximadamente el 4% de todos los cánceres asociados con las mujeres. Es la sexta causa maligna de muerte por cáncer en mujeres. En cuanto a su alta prevalencia, alta tasa de mortalidad y su impacto en la calidad de vida de los pacientes y los costos económicos, se sabe que el cáncer de ovario es una de las anomalías importantes que requieren atención especial (1).

El término cáncer de ovario se utiliza cuando las células que constituyen y forman el ovario comienzan a crecer de forma descontrolada y pueden propagarse, bien localmente o a distancia. También se engloba en cáncer de ovario a los tumores que se producen en las trompas de Falopio o en el peritoneo. Se estima según el Observatorio Global del cáncer (IARC- WHO) que en 2022 se diagnosticaron 324.603 casos de cáncer de ovario a nivel mundial y fallecieron 206.956 mujeres a causa de esta enfermedad. La determinación de la etapa en la que está el cáncer de ovario permite conocer si está localizado exclusivamente en los ovarios o si se ha diseminado y hacia dónde, y si está afectando otras partes del cuerpo. Conocer el estadio de la enfermedad permite decidir qué tipo de tratamiento para el cáncer de ovario es el más adecuado y determinar el pronóstico de un paciente, es decir, la posibilidad de curación (2).

Por su localización en el interior de la pelvis, este cáncer es capaz de crecer sin casi presentar molestias. Con frecuencia puede mani-

festarse en forma de síntomas muy generales e inespecíficos (distensión abdominal, dolores o molestias, la zona, inapetencia...). Estas son compatibles con procesos habitualmente banales y pasajeros, lo que dificulta su identificación. Por esto, en el momento del diagnóstico, en muchas ocasiones la enfermedad puede estar diseminada a ganglios linfáticos de la zona y afectar a órganos cercanos al aparato ginecológico de la mujer (3).

Para predecir la malignidad en pacientes con tumores de ovario, es importante la anamnesis y el examen físico, pero también el uso de los marcadores tumorales forma parte de la evaluación (4).

Las pruebas de biomarcadores ofrecen una forma de buscar genes, proteínas y otras sustancias que pueden aportar información sobre el cáncer. Algunos biomarcadores afectan la manera en que funcionan ciertos tratamientos contra el cáncer. Las pruebas de biomarcadores pueden servir para determinar el diagnóstico y el pronóstico (el desenlace clínico probable) de ciertos cánceres. Además, pueden orientar las decisiones en la selección del mejor tratamiento para cada persona. Los biomarcadores también pueden ayudar a los médicos a vigilar el cáncer durante y después del tratamiento. La meta definitiva de las pruebas de biomarcadores es el desarrollo de tratamientos individualizados, altamente dirigidos y eficaces que puedan mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes (5).

En consecuencia, el propósito de la presente investigación es plasmar algunas generalidades acerca de los principales biomarcadores tumorales usados en el cáncer de ovario para el diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida.

Materiales y Métodos

El desarrollo del presente estudio se basó en una investigación de tipo documental bibliográfica. Se realizó una búsqueda de información utilizando diferentes bases de datos, entre las que figuran: PubMed, Biblioteca Virtual de la Salud (BVS), SciELO,

Medigraphic, Dialnet, ELSEVIER, Cochrane, entre otras. Donde se usaron descriptores tales como: “*cáncer de ovario + biomarcadores tumorales*”, “*cáncer de ovario + biomarcadores tumorales + diagnóstico y pronóstico*” y “*cáncer de ovario + biomarcadores tumorales en la terapia dirigida*”. Para la selección de los resultados se tuvo en cuenta el idioma, el cual se consideró el español y el inglés, la relevancia, así como la correlación temática. Por último, la fecha de publicación, la cual estuvo entre 2020 y 2025, con excepción de algunos registros de data más antigua pero que se consideraron vigentes y relevantes para el estudio.

El material bibliográfico recolectado consistió en artículos científicos, en general, guías clínicas, e-books, ensayos clínicos, consensos, protocolos, tesis de posgrado y doctorado, noticias científicas, boletines y/o folletos de instituciones oficiales o privadas de reconocida trayectoria en el ámbito científicoacadémico y demás documentos e informaciones, considerados de interés y con valor de la evidencia científica a criterio del equipo investigador.

Resultados

Los ovarios son glándulas reproductoras encontradas sólo en las mujeres que producen los óvulos para la reproducción. Los óvulos se

desplazan desde los ovarios a través de las trompas de Falopio y hacia el útero donde el óvulo fertilizado se establece y se desarrolla en un feto. Además, los ovarios son la fuente principal de las hormonas femeninas, el estrógeno y la progesterona. Un ovario está en cada lado del útero (ver Figura 1). Los ovarios están compuestos principalmente por tres tipos de células. Cada tipo de célula se puede desarrollar en un tipo diferente de tumor:

- Los tumores epiteliales se originan de las células que cubren la superficie externa del ovario. La mayoría de los tumores ováricos son tumores de células epiteliales.
- Los tumores de células germinales se originan de las células que producen los óvulos.
- Los tumores del estroma se originan de las células del tejido estructural que sostienen el ovario y producen las hormonas femeninas estrógeno y progesterona.

Algunos de estos tumores son benignos (no cancerosos) y nunca se propagan fuera del ovario. Los tumores ováricos malignos (cancerosos) o tumores de escasa malignidad (bajo potencial maligno) se pueden propagar (hacer metástasis) a otras partes del cuerpo, y pueden causar la muerte (6).

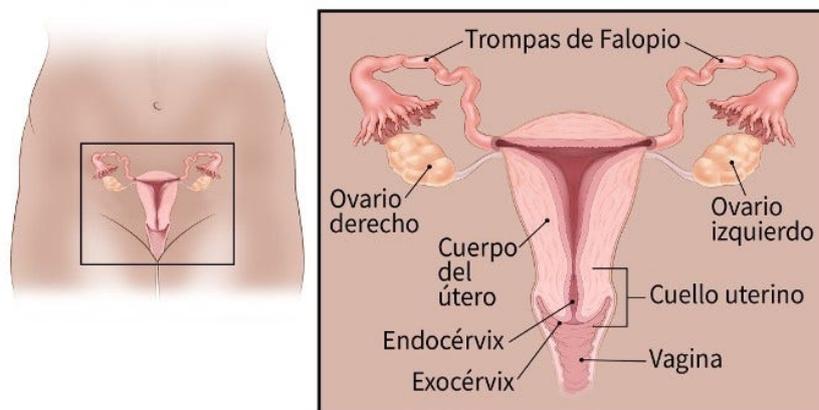


Figura 1. Anatomía de los ovarios

Fuente: Tomado de “¿Qué es el cáncer de ovario?” por la Sociedad Americana Contra el Cáncer, (2018) (6).

El cáncer de ovario (CO) se caracteriza por una progresión silenciosa y un diagnóstico tardío. Es fundamental detectar y diagnosticar con precisión la enfermedad de forma temprana para mejorar las tasas de supervivencia. Los marcadores o biomarcadores tumorales han surgido como herramientas valiosas en el diagnóstico y el tratamiento del CO, ofreciendo opciones no invasivas y rentables para la detección, el seguimiento y el pronóstico (7).

Los biomarcadores de cáncer también pueden clasificarse en función de características particulares de la molécula y de sus funciones en relación con el diagnóstico o tratamiento del cáncer. Pueden ser de los siguientes tipos:

- Marcadores diagnósticos, objeto de un grupo amplio de pruebas moleculares que pueden aportar información que sirve para diagnosticar o clasificar ciertas enfermedades. Un ejemplo de un marcador diagnóstico es la presencia del cromosoma Philadelphia en la leucemia mieloide crónica.
- Marcadores pronósticos, que ayudan a los médicos a determinar los desenlaces clínicos probables de los pacientes como, por ejemplo, su supervivencia general. Un ejemplo de un marcador pronóstico es la presencia de mutaciones en TP53 (el gen que más comúnmente se ve mutado en las personas que tienen cáncer). La detección de mutaciones en TP53 permite identificar a los pacientes que probablemente tendrán un curso más agresivo de un cáncer, independientemente, en la mayoría de los casos, del tratamiento que se emplea. No obstante, esto puede depender del subtipo específico del cáncer.
- Marcadores predictivos, que ayudan a los médicos a adaptar las decisiones sobre el tratamiento en función del caso de un paciente en particular. Permiten predecir la actividad de un determinado tipo de terapia e indicar el posible

beneficio de ese tratamiento específico para el paciente a quien está destinado. Por ejemplo, se han observado mejores desenlaces clínicos en pacientes con síndromes mielodisplásicos (MDS, en inglés) con la mutación del(5q) que reciben tratamiento con lenalidomida (5).

Mizuno et al., (2021) manifiestan que idealmente, los marcadores tumorales deberían ser altamente sensibles, específicos y confiables con un alto valor pronóstico y especificidad orgánica. Además, deberían reflejar el estadio del tumor. Sin embargo, hasta ahora no se han identificado marcadores tumorales que tengan todas estas características. No obstante, la mayoría de los marcadores tumorales muestran una excelente relevancia clínica para monitorear la eficacia de una variedad de terapias (8).

En consecuencia, los marcadores tumorales no son pruebas de diagnóstico definitivos por su falta de precisión (sensibilidad/especificidad/valor predictivo negativo/valor predictivo positivo). Tampoco son útiles para la detección temprana de neoplasias, pero sí ayudan a orientar el diagnóstico de sospecha de malignidad conjuntamente con otras pruebas diagnósticas positivo). Tampoco son útiles para la detección temprana de neoplasias, pero sí ayudan a orientar el diagnóstico de sospecha de malignidad conjuntamente con otras pruebas diagnósticas (9).

Ante una masa anexial sospechosa se dispone de varios marcadores a recomendar:

- Ca 125: se pueden detectar niveles séricos elevados en el 50% de las pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales y en el 80-90% de los estadios avanzados y también puede elevarse en patologías benignas u otros factores externos.
- Proteína epididimal humana 4 (HE4): se sobreexpresa en cánceres de ovario serosos y endometriodes. No se suele modificar por patologías benignas ni por

factores externos. Presenta una sensibilidad y especificidad más elevada al combinarlo con el Ca 125.

- Otros marcadores tumorales: el antígeno carbohidrato 19.9 (Ca 19.9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA) pueden elevarse en tumores de extirpe mucinosa y en tumores metastásicos de origen digestivo (tumor de Krukenberg). En mujeres menores de 40 años aumenta la prevalencia de tumores no epiteliales, los cuales pueden elevar otros marcadores como la alfafetoproteína (AFP) y la fracción beta de la gonadotropina coriónica humana (hCG) (10).

Biomarcadores CA125

Desde su descubrimiento, el CA125 se ha establecido como un marcador tumoral para el cáncer de ovario epitelial y ha demostrado tener un papel importante en el diagnóstico inicial, durante la terapia como sustituto de la respuesta clínica y durante el seguimiento (11).

Es uno de los marcadores más utilizados para la detección de cáncer de ovario y diferenciar enfermedades benignas. El antígeno canceroso 125 (CA125) es un marcador tumoral antigénico expresado por neoplasias epiteliales de ovario y células que recubren varios órganos como el endometrio, las trompas de Falopio, la pleura, el peritoneo y el pericardio. El CA125 se utiliza como una de las pruebas serológicas en casos en los que se sospecha una neoplasia de ovario y para monitorear a pacientes que ya han sido diagnosticadas con cánceres epiteliales de ovario (12).

No es un antígeno específico tumoral y puede estar elevado tanto en procesos benignos (endometriosis, cirrosis y ascitis, derrame pleural, cirugía abdominal reciente, etc.) como en malignos (útero, mama, pulmón, etc.), lo que limita su sensibilidad y especificidad. Sin embargo, a pesar de todas estas limitaciones, en el grupo de máximo riesgo, que corresponde a las mujeres peri y post

menopáusicas, este marcador tumoral es útil. Se ha reportado que en este grupo una masa palpable asintomática con niveles de CA 125 superiores a 65U/ml tiene un valor predictivo positivo del 98% para cáncer de ovario (13).

Según los fundamentos de Gandhi et al., (2024) existen dos pruebas disponibles para medir los niveles de CA125. La prueba original es un radioinmunoensayo que utiliza el anticuerpo monoclonal OC125, que reconoce los determinantes antigénicos de la glucoproteína CA125. La prueba CA125 de segunda generación utiliza dos anticuerpos, OC125 y M11. Esta prueba ha demostrado un mayor nivel de precisión y una sensibilidad mejorada con un menor número de resultados falsos positivos. Sin embargo, investigaciones posteriores que compararon las dos pruebas no indicaron la superioridad de una sobre la otra. Estas pruebas están disponibles en diferentes versiones por diferentes fabricantes comerciales, como el ensayo inmunoradiométrico (IRMA) y el inmunoensayo enzimático (EIA). Cuando se utilizan estas pruebas para monitorear a los pacientes longitudinalmente, las pruebas deben ser preferiblemente del mismo fabricante y de la misma versión, ya que diferentes kits y versiones pueden dar como resultado diferentes valores absolutos y sensibilidad de la prueba. Se han hecho esfuerzos para mejorar la especificidad de la prueba CA125 mediante la detección de glicofomas de CA125 más fuertemente asociadas con la malignidad ovárica. Por ejemplo, la prueba basada en ELISA CA125-Tn demostró un aumento de casi el doble en la especificidad sin cambios en la sensibilidad. De manera similar, otros estudios han demostrado un mejor desempeño de ciertas glicofomas de CA125 en comparación con la prueba CA125 convencional (14).

El nivel preoperatorio del CA-125 se considera un importante factor pronóstico en el estadio I del cáncer de ovario. En estadios avanzados, el valor preoperatorio del CA-125 no parece tener la misma correlación con la supervivencia, sin embargo, el des-

censo de sus cifras durante los primeros ciclos de la quimioterapia, sí es un predictor importante de la evolución de las pacientes. Para predecir la probabilidad citorreductora óptima en pacientes con cáncer de ovario, diversos autores han estudiado el valor de los niveles de CA-125. Treviño et al., (2014) en su estudio para determinar la importancia de este marcador como predictor de cirugía citorreductora óptima, concluyó lo siguiente:

Concluimos que si la paciente presenta un nivel sérico mayor a 753.6 u/mL, será necesario agregar un plan de quimioterapia coadyuvante, con lo cual se obtendrá una disminución de la carga tumoral y la posterior citorreducción. Nuestros datos indican que el nivel preoperatorio de CA-125, es un buen predictor de citorreducción óptima. El mejor umbral para esta predicción resultó ser de 427.82 u/mL. Aunque el punto de corte bajo la curva fue de 655 u/mL. Sin embargo, todos los resultados tanto clínicos (tamaño del tumor, características) como radiológicos (invasión a ganglios, metástasis) deben ser evaluados en conjunto, teniendo en cuenta que incluso los pacientes con un mayor nivel sérico de CA-125 pueden tener una reducción óptima (15).

Asimismo, el antígeno sérico del cáncer 125 (CA125) se utiliza ampliamente en el cáncer de ovario para controlar la eficacia de la terapia tanto en primera línea como en la recurrencia. También se utiliza ampliamente durante el seguimiento, donde es capaz de identificar un porcentaje de pacientes con recurrencia asintomática. Se ha propuesto y adoptado ampliamente el CA125 como herramienta para la evaluación de la respuesta durante la terapia. Las directrices de los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST) también se utilizan comúnmente en el cáncer de ovario para evaluar la eficacia de la terapia administrada. Desafortunadamente, las imágenes de diagnóstico no siempre pueden medir con precisión las múltiples lesiones

peritoneales pequeñas típicas de esta enfermedad o las llamadas "lesiones no medibles"; de ahí la elección del CA125 como sustituto para monitorear el tratamiento del cáncer de ovario (16).

Durante décadas, el CA125 se ha utilizado en todo el mundo como herramienta para la detección temprana de la recurrencia. Más de la mitad de las mujeres tratadas por cáncer de ovario avanzado con cirugía y quimioterapia experimentarán una respuesta clínica completa con normalización de los niveles de CA125 y sin evidencia de enfermedad macroscópica en los estudios de imagen. Pignata et al., (2011) en su estudio acerca del seguimiento con CA125 tras la terapia primaria del cáncer de ovario avanzado: a favor de seguir prescribiendo CA125 durante el seguimiento, manifiesta que a pesar de que en un reciente ensayo del Consejo de Investigación Médica (Reino Unido)/Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer ha demostrado que la quimioterapia temprana en pacientes asintomáticas basada únicamente en el aumento del CA125 no prolonga la supervivencia, siguen creyendo que se debe prescribir la monitorización del CA125 a las pacientes durante el seguimiento. De hecho, puede ayudar a identificar a las pacientes que deben someterse a radiología para seleccionar a aquellas que pueden beneficiarse de la cirugía o del tratamiento temprano antes de la aparición de los síntomas, que generalmente están relacionados con una carga excesiva de enfermedad. El retraso de los síntomas de la enfermedad, como los asociados con la aparición de ascitis u oclusión intestinal, es en opinión de los autores, un objetivo importante de este tratamiento de la recurrencia. Además, se debe realizar investigación en pacientes con aumento asintomático del CA125 para identificar terapias más efectivas que mejoren la supervivencia. Por último, la confiabilidad del CA125 como sustituto de la respuesta al tratamiento con agentes biológicos debe validarse en ensayos prospectivos (11).

Proteína epididimal humana 4 (HE4)

Es una proteína secretora miembro de la familia de dominios de proteína ácida del suero, que lleva un motivo conservado que se encuentra en varios inhibidores de proteasa. Inicialmente se sugirió que HE4 estaba involucrada en la defensa inmune innata de múltiples epitelios y también se ha encontrado que funciona en la defensa del huésped epitelial. En el tejido ovárico, HE4 está altamente sobreexpresado en cáncer epitelial de ovario (CEO) en comparación con el tejido normal. Clínicamente, HE4 ha sido identificado como un nuevo biomarcador terapéutico para CEO y también ha demostrado ser útil en la detección de enfermedad recurrente. El nivel sérico de HE4 predice CEO con igual sensibilidad al biomarcador establecido CA125 y es menos probable que esté elevado en enfermedad benigna. Recientemente, se ha informado que HE4 se puede detectar en la orina de pacientes con cáncer de ovario epitelial, lo que indica la posibilidad de que se pueda utilizar como un biomarcador no invasivo. Aunque HE4 está bien establecido como un biomarcador clínico para el cáncer de ovario, ha sido poco estudiado por su potencial como diana terapéutica. En este sentido, James et al., (2018) en su estudio acerca de comprensión de los diversos roles de la proteína epididimal humana 4 en la patogénesis del cáncer epitelial de ovario, sugiere en base a sus resultados que la inhibición de HE4 a través de un anticuerpo neutralizante o un inhibidor de moléculas pequeñas podría proporcionar opciones de tratamiento viables para pacientes que necesitan urgentemente terapias más efectivas. (17).

La combinación de HE4 y CA125 mejora la especificidad y sensibilidad de los marcadores para el cáncer de ovario epitelial. El HE4 se puede utilizar para controlar el cáncer de ovario y puede complementar el CA125 mediante la detección de cáncer en algunas mujeres que no expresan el CA125 (18).

Por otra parte, Ribeiro et al., (2017) en su estudio acerca de HE4 como promotor de eventos asociados con el cáncer de ovario metastásico mediante la regulación de la matriz extracelular, manifiesta que sus resultados respaldan investigaciones recientes que vinculan a HE4 con mayores capacidades migratorias e invasivas, y también establecen un papel para HE4 en la adhesión a un sustrato de fibronectina. Los autores han descubierto que HE4 afecta la expresión de la proteína ECM y la señalización celular, promoviendo la invasión, la haptotaxis y la adhesión de las células de cáncer de ovario. Además, demostraron por primera vez que HE4 mejora la actividad enzimática de la serina proteasa matriptasa, lo que no solo tiene implicaciones para su papel en la metástasis tumoral sino también para el establecimiento de la función molecular de HE4. Estos resultados establecen firmemente a HE4 como una proteína importante no solo en el diagnóstico clínico y el tratamiento del cáncer de ovario epitelial sino también en su base mecanística (19).

Biomarcadores de Alfafetoproteínas (AFP)

El AFP es un antígeno carcinoembrionario representativo, normalmente producido en el hígado fetal y saccus vitellinus. No se produce después del nacimiento. El biomarcador AFP es una glicoproteína que comprende 4% de azúcar con un peso molecular de 65.000. PIVKA-II es protrombina anormal producida bajo deficiencia de vitamina K a través de un precursor protrombótico (8).

La prueba de AFP como marcador tumoral se puede usar durante el diagnóstico y/o tratamiento del cáncer de hígado, ovarios o testículos que causan niveles altos de AFP. Sus usos incluyen:

- Ayudar a confirmar o descartar un diagnóstico de cáncer cuando se usa con otros exámenes y pruebas.
- Predecir cómo el cáncer se puede comportar durante el tiempo.

- Seguir el tratamiento del cáncer. Los niveles de AFP suelen aumentar si el cáncer está creciendo y bajan cuando el tratamiento está funcionando.
- Averiguar si el cáncer ha reaparecido después del tratamiento.

En ciertos casos, los resultados de una prueba de marcador tumoral AFP pueden usarse para guiar las opciones de tratamiento para tipos específicos de cáncer (20).

El cáncer de ovarios es uno de los tipos de cáncer que puede curarse hasta en un 90% si se le da el tratamiento adecuado, sin embargo, presenta baja sensibilidad para su detección temprana y determinar su malignidad es muy complejo, es así que en los últimos años se ha desarrollado diferentes estudios relacionados con el Receptor de AFP, lo han establecido como un antígeno oncofetal de amplio espectro que debería considerarse con un potencial clínico para diagnosticar, detectar y generar seguimiento del cáncer de ovarios, en combinación con el análisis de CA125. Igualmente, diversos investigadores de diferentes centros científicos de Canadá, demostraron que este método resulta efectivo en un 100% para detectar cáncer de ovarios en edad temprana en mujeres sanas (21).

No obstante, Matsas et al., (2023) advierte que la AFP elevada en el carcinoma epitelial de ovario (CEO) puede conducir a un diagnóstico erróneo, particularmente en mujeres jóvenes, ya que los niveles altos de AFP son poco comunes en el CEO. Esto plantea desafíos para el diagnóstico preciso y enfatiza la necesidad de una evaluación cuidadosa. Un estudio investigó el CEO productor de AFP y descubrió que estaba asociado con un comportamiento agresivo y un mal pronóstico. La expresión de AFP se confirmó en todos los casos, lo que sugiere una diferenciación en componentes del saco vitelino. Los niveles séricos de AFP no se examinan de manera rutinaria en mujeres mayores, lo que potencialmente conduce a diagnósticos erróneos (7).

Es importante destacar valor que tiene la alta precisión diagnóstica de un enfoque combinado. En este sentido, Zhang & Zhang, (2015) confirmaron en su estudio que la combinación de ecografía transvaginal (TVS), Doppler color y prueba de marcador tumoral mostraron un valor diagnóstico óptimo con una sensibilidad del 90,63 %, especificidad del 97,14 %, predicción positiva del 93,94 %, predicción negativa del 98,55 % y el índice de Youden del 94,02 %. Asimismo, recomiendan que la combinación de TVS, Doppler color y prueba de marcador tumoral (CA125, CEA y AFP) es de gran valor diagnóstico y debería usarse ampliamente en la práctica clínica (22).

Conclusiones

Los marcadores tumorales tienen baja especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovario, por tanto, su utilidad se basa en la orientación del diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida, así como la vigilancia y control de la recurrencia.

El Ca125 es uno de los marcadores más utilizados, se encuentra en el 90% de las mujeres con cáncer epitelial ovárico avanzado. Los niveles de este marcador tumoral correlacionan bien con el volumen tumoral y estadío. No obstante, presenta baja sensibilidad, lo que hace que esta prueba tenga un uso limitado para el diagnóstico de cáncer de ovario temprano. Es de mayor utilidad en mujeres posmenopáusicas.

Con respecto al biomarcador HE4, se ha probado que es una proteína importante no solo en el diagnóstico clínico y el tratamiento del cáncer de ovario epitelial sino también en su base mecanística. El HE4 su potencial como diana terapéutica ha sido poco estudiado, no obstante, podría proporcionar opciones de tratamiento viables para pacientes que necesitan urgentemente terapias más efectivas.

Con relación al AFP se encontró que puede usarse para guiar las opciones de tratamiento para tipos específicos de cáncer,

con un potencial clínico para diagnosticar, detectar y generar seguimiento del cáncer de ovarios, sobre todo en combinación con el análisis de CA125.

Por último, es fundamental destacar el valor que tiene la alta precisión diagnóstica de un enfoque combinado.

Bibliografía

- Khazaei Z, Namayandeh S, Beiranvand R, Naemi H, Bechashk S, Goodarzi E. Incidencia y mortalidad mundial por cáncer de ovario e Índice de Desarrollo Humano (IDH): fuentes y métodos GLOBOCAN 2018. *J Prev Med Higiene*. 2021; 62(1): p. E174–E184.
- Asociación Española contra el Cáncer. Asociación Española contra el Cáncer. [Online]; 2024. Acceso 09 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario/que-es>.
- Asociación Española contra el Cáncer. Asociación Española contra el Cáncer. [Online]; 2024. Acceso 12 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-ovario>.
- Hernández González MF. Hallazgos histopatológicos más frecuentes en tumores de ovario con exéresis vía laparoscópica en el servicio de endoscopia ginecológica. Tesis de post grado. Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina.
- Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. Pruebas de biomarcadores para el tratamiento del cáncer. Guía. Sociedad de Lucha contra la Leucemia y el Linfoma. 31S.
- Sociedad Americana Contra el Cáncer. Sociedad Americana Contra el Cáncer. [Online]; 2018. Acceso 10 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>.
- Matsas A, Stefanoudakis D, Troupis T, Kontzoglou K, Eleftheriades M, Christopoulos P, et al. Marcadores tumorales y su importancia diagnóstica en el cáncer de ovario. *Vida*. 2023; 13(8).
- Mizuno T, Goto T, Shimojo K, Watanabe N, Tanaka T. Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *Revista Abierta de Patología* >. 2021; 11(2).
- Hermida Lazcano I, STESC, Cordero Bernabé R, Mora Escudero I, Pinar Sánchez J. Marcadores tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*. 2016; 9(1).
- Domingo S, Lago V, Coronado P, Tejerizo A, Mancebo G, Sánchez I, et al. Cáncer de ovario 2022. *Oncoguías SEGO. Revista Oficial de la Sociedad Española*. 2022; 65: p. 90-131.
- Pignata S, Canella S, Leopardo D, Bruni G, Facchini G, Pisano C. Seguimiento con CA125 tras la terapia primaria del cáncer de ovario avanzado: a favor de seguir prescribiendo CA125 durante el seguimiento. *Anales de oncología*. 2011; 22(8): p. viii40–viii44.
- Scholler N, Urban N. CA125 en el cáncer de ovario. *Biomark Med*. 2007; 4(1): p. 513-23.
- San Román J. Rol del CA 125 y del PET/TC en el cáncer de ovario. *Revista Argentina de Radiología*. 2010; 74(3): p. 261-263.
- Gandhi T, Zubair M, Bhatt H. Antígeno del cáncer 125. *StatPearls*. 2024.
- Treviño C, Ayuzo C, Del Ángel J. CA-125 como predictor de cirugía citorréductora óptima en cáncer de ovario epitelial. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 2014; 13(4): p. 203-206.
- Rustin G, Nelstrop A, Bentzen S. Selección de fármacos activos para el cáncer de ovario en función del CA 125 y de las tasas de respuesta estándar en ensayos de fase II. *J. Clin. Oncol*. 2000; 18: p. 1733-1739.
- James N, Chichester C, Ribeiro J. Más allá del biomarcador: comprensión de los diversos roles de la proteína 4 del epidídimo humano en la patogénesis del cáncer epitelial de ovario. *Oncol frontal*. 2018; 8(124).
- Vargas R. Conferencias de Invierno Oncología. [Online]; 2011. Acceso 23 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://www.conferenciasdeinvierno.com.uy/biomarcadores-para-deteccion-del-cancer-de-ovario-transcripcion/#:~:text=%2DEI%20CA125%20es%20un%20marcador,especificidad%20en%20las%20mujeres%20premenopa%C3%BAasicas>.
- Ribeiro J, Gaudet H, Khan M, Schorl C, James N, Oliver M, et al. La proteína 4 del epidídimo humano promueve eventos asociados con el cáncer de ovario metastásico mediante la regulación de la matriz extracelular. *Frente. Oncol*. 2017.
- Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. MedlinePlus. [Online]; 2022. Acceso 30 de noviembre de 2024. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/pruebas-de-laboratorio/prueba-de-marcador-tumoral-afp-alfafetoproteina/#:~:text=La%20prueba%20de%20AFP%20como%20marcador%20tumoral%20se%20puede%20usar,-con%20otros%20ex%C3%A1menes%20y%20pruebas>.

Tcherkassova J, Abramovich C, MR. Combinación de CA125 y RECAF. Biomarcadores para la detección temprana del cáncer de ovario. *Tumor Biol.* 2011; 38: p. 831-838.

Zhang C, Zhang Z. El valor diagnóstico de la ecografía transvaginal (TVS), el Doppler color y los marcadores tumorales séricos CA125, CEA y AFP en el cáncer de ovario. *Bioquímica celular Biofísica.* 2015; 72(2).



CITAR ESTE ARTICULO:

Ramón Armijos, D. A. ., Bonilla Patiño, N. V. ., Galarza Figueroa, S. C. ., & Yacelga Sarmiento, J. P. . (2025). Biomarcadores tumorales en el cáncer de ovario para diagnóstico, pronóstico y terapia dirigida. *RECIMUNDO*, 9(1), 268–278. [https://doi.org/10.26820/recimundo/9.\(1\).enero.2025.268-278](https://doi.org/10.26820/recimundo/9.(1).enero.2025.268-278)