



UNIVERSIDAD  
CATÓLICA  
DE CUENCA

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**

*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*

**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MÉDICA**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS MARCADORES TUMORALES CA-125 VS  
HE4 EN EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE OVARIO: REVISIÓN  
SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE  
MÉDICA**

**AUTOR: MIRIAM VERONICA CELDO SUÑA**

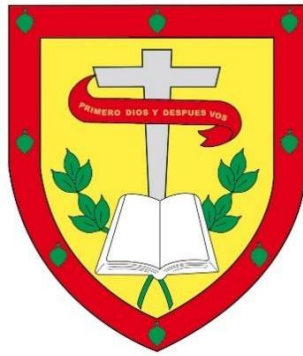
**ISLENIA FERNANDA SARMIENTO RIOS**

**DIRECTOR: MD. ANA PAULA VELEZ VINTIMILLA, ESP**

**AZOGUES - ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA**  
*Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo*  
**UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR**

**CARRERA DE MEDICINA**

**SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS  
MARCADORES TUMORALES CA-125 VERSUS HE4 EN  
EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE CÁNCER DE OVARIO:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL  
TÍTULO DE MÉDICA**

**AUTOR: MIRIAM VERONICA CELDO SUÑA**

**ISLENIA FERNANDA SARMIENTO RIOS**

**DIRECTOR: MD. ANA PAULA VELEZ VINTIMILLA, ESP**

**AZOGUES- ECUADOR**

**2025**

**DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO**



**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Miriam Veronica Celdo Suña** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302912795**. Declaro ser el autor de la obra: **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

**Azogues, 09 de junio de 2025**

.....

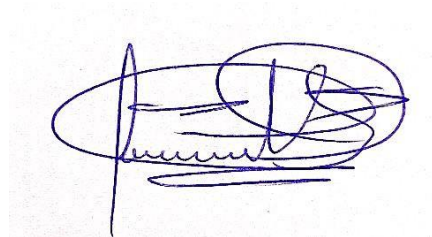
**Miriam Veronica Celdo Suña**

**C.I. 0302912795**

**Declaratoria de Autoría y Responsabilidad**

**Islenia Fernanda Sarmiento Rios** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1104300171**. Declaro ser el autor de la obra: **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

**Azogues, 09 de junio de 2025**



.....  
**Islenia Fernanda Sarmiento Rios**

**C.I. 1104300171.**

## CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

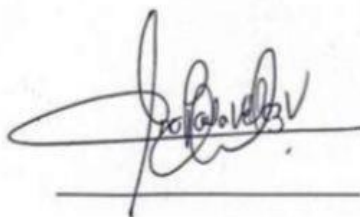
Dra. Ana Paula Vélez Vintimilla

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática”**, realizado por: **Islenia Fernanda Sarmiento Ríos** CI No: **1104300171** y **Miriam Verónica Celso Suña** CI No: **030291279**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado , revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que esta expedito para su presentación y sustentación ante el presente tribunal.

**Azogues, 09 de junio 2025**



Ana Paula Vélez V  
C.I.: 0302443957  
Reg. Senescyt.  
7244221131

**Ana Paula Vélez Vintimilla**

CI: 0302443957

## **AGRADECIMIENTO**

“Agradecer primeramente a Dios por nunca soltar mi mano y guiarme por el camino correcto, a mis padres Marco Sarmiento y Mireya Rios por el sacrificio y apoyo durante mi carrera universitaria, a mis abuelitas Miranda Villavicencio y María Benítez por siempre creer en mí, les agradezco y hago presente mi gran afecto hacia ustedes”

-Islenia Fernanda Sarmiento Rios

“Agradezco a DIOS y la Virgen por haberme permitido concluir mi carrera guiándome por el camino del bien, a mis padres Miguel Celdo e Isabel Suña por el apoyo incondicional que me brindaron durante todo este tiempo por hacer de mí una mejor persona, a mi esposo Esteban Macancela por la paciencia y la motivación durante este trayecto, y a todas las personas que de una u otra manera han contribuido para poder cumplir con mi propósito de formarme profesionalmente”

-Miriam Veronica Celdo Suña

## DEDICATORIA

“A mi hija, Arleth Alexandra Cazar Sarmiento, por haberme dado la fuerza y el valor necesario para concluir mis estudios, tu amor y tu cariño son los detonantes de mi felicidad, de mi esfuerzo y de mis ganas de buscar lo mejor para ti, eres y siempre serás mi más grande motivación.”

-Islenia Fernanda Sarmiento Rios

“La presente tesis está dedicada con mucho cariño a mi hijo Miguel Macancela, que ha sido un pilar fundamental durante todo este tiempo, debido a que, con su amor y su sonrisa tierna, me ha dado la motivación más grande y todo el esfuerzo para poder llegar a culminar con esta etapa de mi carrera.

-Miriam Veronica Celdo Suña

## Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática

Miriam Veronica Celdo Suña, Islenia Fernanda Sarmiento Ríos, Ana Paula Vélez Vintimilla

Universidad Católica de Cuenca, [mvceldo95@est.ucacue.edu.ec](mailto:mvceldo95@est.ucacue.edu.ec)  
[Ifsarmientor71@est.ucacue.edu.ec](mailto:Ifsarmientor71@est.ucacue.edu.ec)

### RESUMEN

**Antecedentes:** Las neoplasias de ovario constituyen una de las causas principales de mortalidad ginecológica a nivel global, en gran parte debido a su diagnóstico tardío. Los biomarcadores séricos tienen un rol clave en la detección de esta enfermedad, siendo el CA125 el más utilizado históricamente. Sin embargo, su baja especificidad ha llevado a la búsqueda de marcadores más precisos, como el HE4, que ha mostrado mayor especificidad en la diferenciación entre masas benignas y malignas. **Objetivo:** Determinar la sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovarios mediante una síntesis de literatura. **Metodología:** Se efectuó una búsqueda sistemática exhaustiva consultando en bases de datos científicas como PubMed, Scopus, Cochrane Library en idioma inglés y español con publicaciones de hace 10 años. Se incluirán estudios observacionales y de diagnóstico que reportarán datos sobre sensibilidad y especificidad de CA125 y HE4. Para valorar la calidad metodológica se utilizó la herramienta QUADAS-2 para garantizar la validez de los hallazgos obtenidos. **Resultados esperados:** Se espera que HE4 tenga una mayor especificidad que CA125, reduciendo los falsos positivos en el diagnóstico de cáncer de ovario. Los hallazgos de esta revisión podrán contribuir a mejorar las estrategias de detección temprana y optimizar el uso de biomarcadores en la práctica clínica. **Conclusiones:** El CA125 y HE4 son dos biomarcadores clave en el diagnóstico de cáncer de ovario, pero con diferencias importantes en su rendimiento de acuerdo a su sensibilidad y especificidad.

*Palabras clave:* cáncer de ovario, CA125, proteína epididimal humana4

*Sensitivity and Specificity of CA-125 versus HE4 Tumor Markers in the Early  
Diagnosis of Ovarian Cancer: A Systematic Review*

**ABSTRACT**

**Background:** Ovarian neoplasms are a leading cause of gynecologic cancer mortality worldwide, primarily due to delayed diagnosis. Serum biomarkers play a key role in detecting this disease, with CA125 being the most historically used. However, its low specificity has prompted the search for more accurate markers, such as human epididymal protein 4 (HE4), which has demonstrated superior specificity in differentiating between benign and malignant masses. **Objective:** To determine the sensitivity and specificity of the CA-125 versus HE4 tumor markers in the early diagnosis of ovarian cancer through a systematic literature review. **Methodology:** A comprehensive systematic search was conducted, consulting scientific databases such as PubMed, Scopus, and the Cochrane Library including studies published both in English and Spanish within the past decade. Observational and diagnostic studies reporting data on the sensitivity and specificity of CA125 and HE4 will be included. The QUADAS-2 tool was used to assess methodological quality and ensure the validity of the findings obtained. **Expected Results:** HE4 is anticipated to exhibit higher specificity than CA125, thereby reducing false positives in ovarian cancer diagnosis. The findings of this review may contribute to improving early detection strategies and optimizing the use of biomarkers in clinical practice. **Conclusions:** CA125 and HE4 are key biomarkers for ovarian cancer diagnosis, but they exhibit important differences in performance regarding their sensitivity and specificity.

*Keywords:* ovarian cancer, CA125, human epididymal protein 4

# ÍNDICE

|                                                                               |           |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| RESUMEN.....                                                                  | VI        |
| ABSTRACT.....                                                                 | VII       |
| <b>CAPÍTULO I.....</b>                                                        | <b>1</b>  |
| 1.INTRODUCCIÓN.....                                                           | 1         |
| <b>CAPÍTULO II .....</b>                                                      | <b>4</b>  |
| 2.OBJETIVOS.....                                                              | 4         |
| 2.1    Objetivo general:.....                                                 | 4         |
| 2.2    Objetivos específicos.....                                             | 4         |
| <b>CAPÍTULO III.....</b>                                                      | <b>5</b>  |
| 3.DESARROLLO.....                                                             | 5         |
| 3.1    Cáncer de ovario .....                                                 | 5         |
| 3.2    Tipos histológicos .....                                               | 5         |
| 3.3    Factores de riesgo.....                                                | 9         |
| 3.4    Biomarcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de ovario .....   | 10        |
| 3.5    Alteraciones asociadas con procesos neoplásicos .....                  | 10        |
| 3.6    Biomarcadores utilizados en el diagnóstico del cáncer de ovarios ..... | 10        |
| 3.6.1 Antígenos del cáncer 125 (CA125).....                                   | 11        |
| 3.6.2 Proteína secretora 4 del epidídimo humano 4 (HE4) .....                 | 12        |
| <b>CAPÍTULO IV .....</b>                                                      | <b>14</b> |
| 4.METODOLOGÍA.....                                                            | 14        |
| 4.1    Diseño del estudio.....                                                | 14        |
| 4.2    Criterios de elegibilidad: .....                                       | 14        |
| 4.3    Criterios de inclusión: .....                                          | 15        |
| 4.4    Criterios de exclusión:.....                                           | 15        |
| 4.5    Extracción de datos .....                                              | 15        |
| 4.6    Diagrama de Flujo.....                                                 | 17        |
| <b>CAPÍTULO V.....</b>                                                        | <b>19</b> |
| 5.RESULTADOS.....                                                             | 19        |
| 5.1    Análisis de calidad metodológica.....                                  | 19        |
| <b>CAPÍTULO VI.....</b>                                                       | <b>30</b> |
| 6.DISCUSIÓN.....                                                              | 30        |
| 6.1 CONCLUSIONES .....                                                        | 33        |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....                                               | 34        |
| ANEXOS .....                                                                  | 38        |

## ÍNDICE DE TABLAS

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabla 1. Clasificación histopatológica de las neoplasias ováricas OMS 2020..... | 5  |
| Tabla 2. Características de los estudios.....                                   | 19 |
| Tabla 3. Síntesis de resultados.....                                            | 23 |
| Tabla 4. Sensibilidad y especificidad media.....                                | 26 |
| Tabla 5. Escala QUADAS-2.....                                                   | 28 |

# CAPÍTULO I

## 1.1 INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el cáncer de ovario es una de las enfermedades causantes de fallecimiento ginecológico a nivel mundial. En el 2020 se reportaron alrededor de 313 959 nuevos casos que llevaron a 207 259 fallecimientos. En el Ecuador, en dicho año se reportaron 547 casos, por lo que representa un importante problema para la salud pública debido a la alta mortalidad de esta enfermedad, la cual muestra una tasa de supervivencia aproximada a cinco años que está por debajo del 10% para estadio IV, mientras que en estadios iniciales muestra una supervivencia hasta del 80%, además de que ataca principalmente en edad reproductiva, entre los 49 y los 50 años de edad. (1,2).

Pese a que las tasas de cáncer de ovario han disminuido progresivamente en los últimos años, debido al aumento de uso de AOC, en el año de 2018 representó la séptima neoplasia con mayor frecuencia en mujeres y la segunda causante de mortalidad por cáncer en mujeres mayores a 40 años, después del cáncer de mama, con una mortalidad especialmente elevada en países desarrollados. Debido a que suele cursar con sintomatología inespecífica, generalmente se diagnostica en estadios avanzados. En Latinoamérica y el Caribe presentó una mortalidad de 7.3 por cada 100 000 habitantes. (1,3).

El cáncer de ovario es una patología que se presenta con signos y síntomas inespecíficos por lo que las pacientes que lo padecen no buscan atención de forma oportuna lo cual contribuye a que su diagnóstico se realice en estadios avanzados, debido a esto la búsqueda de factores de riesgo es de gran importancia para la prevención y diagnóstico oportuno de la patología disminuyendo la morbimortalidad asociada a esta y dando así una buena calidad de vida a las pacientes. Dentro de los principales factores de riesgo destacan: edad mayor a cuarenta años, sobrepeso y obesidad, la nuliparidad, terapia de remplazo hormonal, antecedentes familiares de cáncer de ovario, seno o colonorrectal, síndromes de cáncer familiar, cáncer colonorrectal hereditario sin pólipos, síndrome de Peutz-Jeghers, entre otros. (3,4).

En la actualidad existen múltiples marcadores tumorales que son utilizados para poder identificar a pacientes con alto y bajo riesgo de desarrollo de neoplasias malignas, además de valorar pronóstico y respuesta al tratamiento, entre estos marcadores se incluyen la

proteína 4 del epidídimo humano y el antígeno de cáncer 125, sin embargo, ambos presentan limitaciones con respecto al diagnóstico por variaciones en su sensibilidad y especificidad asociadas a condiciones fisiológicas que pueden generar una muestra con falsos negativos o falsos positivos en los resultados (5).

Se realiza esta revisión para generar un consenso en cuanto a la sensibilidad y especificidad de estos métodos diagnósticos. Debido a que existe mucha heterogeneidad con respecto a los resultados de diferentes estudios que comparan su eficiencia.

### *Planteamiento del problema de investigación*

El cáncer de ovarios es un grupo de patologías heterogéneas caracterizadas por la proliferación de células anormales en los ovarios. Se considera una de las causas fundamentales de morbilidad y mortalidad en mujeres a nivel mundial. En etapas tempranas, suele presentar síntomas inespecíficos, por lo que el diagnóstico se da generalmente de forma tardía, en muchas ocasiones acompañado de metástasis (6,7).

El riesgo acumulado de desarrollo de neoplasias ováricas durante la vida de una mujer es de alrededor del 1.1%. En los Estados Unidos se diagnosticaron en el año de 2020 alrededor de 19 000 casos, causando en promedio 12 000 fallecimientos, representando alrededor de la 5ta causa de fallecimiento por cáncer de ovario en mujeres (7,8).

“La Agencia Internacional para la investigación sobre el cáncer” en un estudio en el año de 2020 se, determinó que el cáncer de ovario se encontró dentro de las 25 principales enfermedades neoplásicas diagnosticadas en mujeres, presentando una incidencia del 6.6% a nivel mundial con una mortalidad del 4.2 %. Según la OMS, en el año de 2022 el cáncer de ovario a nivel global presentó una incidencia de 3.35% con alrededor de 324 603 casos diagnosticados (9,10).

Los tumores ováricos borderline representan entre el 14 y el 15% de todos los tumores ováricos primarios y del 10 al 20% de las neoplasias epiteliales ováricos. Según la clasificación OMS, se distinguen 6 subtipos histológicos de tumores de órganos genitales femeninos, destacando los serosos, mucinosos, endometroide, células claras, seromucinosos y tumor de Brenner (11).

El serotipo más comúnmente observado son los tumores serosos, que representan alrededor del 50% del total de los tumores de ovarios, sin embargo, la incidencia de cada

uno de los subtipos varía según la edad y características como etnia y raza. Así el cáncer ovárico seroso alcanza su máxima incidencia en mujeres entre los 60 y 65 años, mientras que el tipo endometroide se presenta de forma preferente entre los 45 y los 50 años, el cáncer de células claras se presenta en mujeres entre 55 y 60 años, de la misma forma el serotipo seroso se ve más comúnmente en mujeres blancas no hispanas al igual que el serotipo endometroide, mientras que el serotipo de células claras aparece principalmente en mujeres de las islas del pacífico y de origen asiático (8).

La detección temprana del cáncer de ovario mejora su pronóstico, siendo así que si la neoplasia se detecta en estadio I presenta una tasa de supervivencia de entre el 70 y el 92%, mientras que en estadio IV la tasa no supera el 6%. De esta forma, el diagnóstico temprano es indispensable para aumentar la media de supervivencia de las pacientes y disminuir la tasa de complicaciones. Por esto, la detección de factores de riesgo modificables y no modificables y las asociaciones genéticas como la BRCA1 y BRCA2 permiten prevención y diagnóstico precoz de la enfermedad (7,12).

Además, la detección de biomarcadores en la actualidad juega un papel fundamental para la elección del enfoque terapéutico óptimo en pacientes con cáncer de ovarios. El CA 125 es una glicoproteína generada por el epitelio mülleriano y el HE4 un inhibidor de la proteasa peptídicas que se encuentra en el epitelio epididimario. La determinación de estos ayuda a mejorar el desenlace clínico, sin embargo; existe heterogeneidad con respecto a la sensibilidad y la especificidad de cada uno, por lo que se justifica la necesidad de esta revisión sistémica para de esta forma lograr una síntesis de la información y consolidar conocimientos aplicables a la práctica clínica (7).

*¿Cuál es la sensibilidad y especificidad del marcador tumoral CA-125 en comparación con HE4 para el diagnóstico precoz de cáncer de ovario en mujeres con sospecha de esta enfermedad?*

**Población:** Mujeres con sospecha de diagnóstico de cáncer de ovarios.

**Intervención:** Determinación CA de 125 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Comparación:** Determinación de HE4 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Outcome:** Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovarios.

## CAPÍTULO II

### 2. OBJETIVOS

#### 2.1 Objetivo general:

Determinar la sensibilidad y especificidad de los biomarcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovarios mediante una síntesis de literatura.

#### 2.2 Objetivos específicos

- Comparar el desempeño diagnóstico del CA125 y le HE4 en términos de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.
- Determinar la eficiencia diagnóstica de ambos biomarcadores en diferentes estadios de la enfermedad.
- Evaluar la influencia de factores predisponentes como la edad, el estado menopáusico y el estadio del cáncer en la precisión diagnóstica de CA125 y HE4.

## CAPÍTULO III

### 3. DESARROLLO

#### 3.1 Cáncer de ovario

Es un grupo heterogéneo asociado a patologías que se caracterizan por la proliferación anormal de células en los ovarios, esta generalmente suele aparecer con signos y síntomas sutiles e inespecíficos especialmente es sus etapas tempranas lo cual dificulta su detección generando que en alrededor del 75% de los casos sean detectados en estadios avanzados (7,13).

Debido a su alta letalidad esta patología representa un gran problema de salud pública, en el 2018 constituyó la segunda principal causa de muerte por cáncer ginecológico, generando alrededor de 185 000 muertes en dicho año, afectando principalmente a mujeres entre los 40 y 59 años, casi menos de la mitad de las pacientes sobreviven más de 5 años posterior al diagnóstico y el 60% de los casos van a presentar enfermedad metastásica (13,14).

En América Latina y el Caribe el cáncer de ovario representa una incidencia aproximada del 9.2% con una tasa de mortalidad de alrededor del 7.3 por cada 100 000 habitantes, según el reporte epidemiológico de la Sociedad de lucha contra el cáncer núcleo Quito reportó que en Ecuador para el año 2021 el cáncer de ovario representó el noveno tipo de cáncer más frecuente en mujeres, además representó el tercer lugar en frecuencia de neoplasias ginecológicas únicamente superado por el cáncer de cuello uterino y el cáncer de mama, además mencionaba que el riesgo de desarrollo de cáncer de ovario varía entre un 5.6 y 6.2 casos por cada 100 000 mujeres ubicándose en una posición intermedia con respecto al resto de países de la región (14,15).

#### 3.2 Tipos histológicos

Los tumores de ovario son una patología que se observa frecuentemente en pacientes femeninas, se considera que alrededor del 80 % de los tumores ováricos no son malignos y aparecen preferentemente en mujeres jóvenes entre los 20 y los 45 años, sin embargo, el 20% de los tumores van a presentar un comportamiento maligno con mal pronóstico y que aparecen preferentemente en pacientes entre los 40 y los 65 años (16).

**Tabla 1: Clasificación histopatológica de las neoplasias ováricas OMS 2020**

| Clasificación histopatológica de las neoplasias ováricas OMS 2020 |                      |                                   |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------|
| Diagnóstico histopatológico                                       | Naturaleza del tumor | Tipos                             |
| Tumores epiteliales de superficie                                 | Seroso               | Cistoadenoma seroso               |
|                                                                   |                      | Tumor seroso limítrofe            |
|                                                                   |                      | Carcinoma seroso de bajo grado    |
|                                                                   |                      | Carcinoma seroso de alto grado    |
|                                                                   | Mucinoso             | Cistoadenoma mucinosos            |
|                                                                   |                      | Tumor mucinoso limítrofe          |
|                                                                   |                      | Adenocarcinoma mucinoso           |
|                                                                   | Endometriode         | Cistoadenoma endometriode         |
|                                                                   |                      | Tumor endometriode limítrofe      |
|                                                                   |                      | Adenocarcinoma endometriode       |
|                                                                   |                      | Carcinoma seromucinoso            |
|                                                                   | Células claras       | Cistoadenoma de células claras    |
|                                                                   |                      | Tumor limítrofe de células claras |
|                                                                   |                      | Adenocarcinoma de células claras  |
|                                                                   | Seromucinoso         | Cistoadenoma seromucinoso         |
|                                                                   |                      | Adenofibroma seromucinoso         |
|                                                                   |                      | Tumor seromucinosos limítrofe     |
|                                                                   | Tumor de Brenner     | Tumor de Brenner                  |

|                                                 |                                        |                                               |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                 |                                        | Tumor de Brenner, malignidad<br>límitrofe     |
|                                                 |                                        | Tumor de Brenner maligno                      |
| Tumores del estroma de los cordones sexuales    | Tumores estromales puros               | Fibroma                                       |
|                                                 |                                        | Tecoma                                        |
|                                                 |                                        | Tumor estromal esclerosante                   |
|                                                 | Tumores puros de los cordones sexuales | Tumores de células de la granulosa del adulto |
|                                                 |                                        | Tumores de células granulosas juveniles       |
|                                                 |                                        | Tumores de células de Sertoli                 |
| Tumores del estroma del cordón umbilical mixtos | Tumores de células de Sertoli y Leydig |                                               |
| Tumores de células germinales                   | Tumores de células germinales          | Teratoma benigno                              |
|                                                 |                                        | Teratoma inmaduro                             |
|                                                 |                                        | Disgerminoma                                  |
|                                                 |                                        | Tumor del aco vitelino                        |
|                                                 |                                        | Carcinoma embrionario                         |
|                                                 |                                        | Tumores de células germinales mixtas          |
|                                                 |                                        | Estroma ovárico                               |
| Otros carcinomas                                | Otros carcinomas                       | Adenocarcinoma de células en anillo de sello  |
|                                                 |                                        | Carcinoma metastásico                         |

|  |  |                            |
|--|--|----------------------------|
|  |  | Adenocarcinoma metastásico |
|  |  | Carcinoma indiferenciado   |

**Fuente:** Mehra P, Aditi S, Prasad KM, Bariar N k. *Histomorphological Analysis of Ovarian Neoplasms According to the 2020 WHO Classification of Ovarian Tumors: A Distribution Pattern in a Tertiary Care Center.*

Los tumores epiteliales en cáncer de ovario representan el tipo más frecuente representando alrededor del 95% de todos las neoplasias, mientras que los tumores de células germinales y los tumores del estroma de los cordones sexuales representan el 5% restante, los tumores de células germinales derivan de las células germinales gonadales totipotentes, sus subtipos histológicos y su estadificación se manejan de forma similar a la de los tumores epiteliales de ovario, representa alrededor del 58% de los tumores que aparecen en menores de 20 años, así mismo los tumores del cordón sexual y del estroma ovárico son derivados de las crestas gonadales desarrollándose en el folículo ovárico (7,17)

Además, estudios recientes han propuesto una clasificación basada en características inmunohistológicas la cual reconoce 2 tipos de neoplasias de ovario los cuales responden a evolución y pronóstico diferente con variaciones en su tratamiento y con el reconocimiento de distintas lesiones precursoras: (18).

**Tumores de ovario tipo I:** Son de crecimiento lento, evolución indolente asociados a lesiones precursoras tipo borderline que se encuentran típicamente relacionados a lesiones focales o extensas de los genes KRAS, BRAF y ERBB2 estas neoplasias observadas desde un punto de vista histológica incluyen: (18).

- El carcinoma seroso micropapilar de bajo grado.
- El carcinoma mucinoso.
- El carcinoma endometroide.
- El carcinoma de células claras.

**Tumores ováricos tipo II:** se caracterizan por presentar un comportamiento más agresivo además de la difícil identificación de su lesión precursora, se encuentran asociadas a las mutaciones de los genes P53 con alta actividad mitótica y asociados generalmente a atipia nuclear entre estos se incluyen: (18).

- El carcinoma seroso de alto grado.

- El carcinosarcoma.
- Los carcinomas indiferenciados.

### **3.3 Factores de riesgo**

Al igual que la mayor parte de neoplasias malignas se desconoce un factor etiológico único que lleven al desarrollo del cáncer de ovario así se puede determinar que entre el 85 y el 90% son de aparición esporádica sin embargo varios factores como la edad avanzada, la infertilidad, la endometritis, el síndrome de ovario poliquístico, el uso de dispositivos intrauterinos entre otros han demostrado generar una predisposición a la aparición de estas patologías. (19,20)

Los síndromes genéticos familiares constituyen un importante factor de riesgo que favorecen a la aparición de cáncer de ovario, algunos cambios hereditarios en el ADN pueden predisponer la aparición del cáncer de ovarios es así como las mutaciones BRCA1 y BRCA2 son causantes de aproximadamente del 9 al 24% de los episodios de neoplasias ováricas (13).

En cuanto al síndrome de Peutz-Jeghers representa una mutación hereditaria en el gen STK11 asociado con un mayor riesgo de cáncer de ovario, además presenta manifestaciones clínicas como la aparición de pólipos característicos en el intestino delgado y una pigmentación distintiva en la piel, boca, los dedos de las manos y de los pies, acompañada de antecedentes familiares de cáncer (21).

El síndrome de Lynch se caracteriza por la aparición de patrones de cáncer hereditarios de ovarios, endometrio, colonorrectal, estomago, vías urinarias, vías biliares, intestino delgado, glioblastomas, cáncer de piel páncreas y próstata por la presencia de mutaciones de las líneas germinales en MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 o una delección en EPCAM, representando alrededor del 2 y el 3% de todos los casos de cáncer de ovario (13,22).

Además, ciertos factores ambientales se encuentran relacionados con el cáncer de ovario, por ejemplo, el tabaquismo está asociado con la aparición de carcinoma mucinosos, la exposición a asbesto, la dieta alta en grasas poliinsaturadas y la obesidad están asociada con la aparición de carcinoma ovárico epitelial (19).

### 3.4 Biomarcadores tumorales en el diagnóstico del cáncer de ovario

La ausencia de signos y síntomas específicos dificultan el diagnóstico de esta patología precoz del cáncer de ovario debido a esto el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas lo cual se encuentra correlacionado con un mal pronóstico y la alta mortalidad de esta patología, de esta forma los biomarcadores tumorales fiables han cobrado gran importancia para la toma de decisiones del manejo clínico de estas pacientes, que permitan seleccionar terapias dirigidas y eficaces, el uso de biomarcadores presenta ventajas en relación a otros métodos diagnósticos, son de bajo costo, simples y permite realizar múltiples análisis en corto tiempo, de esta forma se pueden utilizar para la predicción de supervivencia, diagnóstico temprano y monitoreo del tratamiento (23,24).

### 3.5 Alteraciones asociadas con procesos neoplásicos

- **Variantes genéticas de la línea germinal:** Existen ciertas variantes de línea germinal asociadas con la aparición de cáncer, las variantes de alta penetrancia como la BRCA1 y la BRCA2 están fuertemente asociadas con la aparición de cáncer de mama y de cáncer de ovario, además los marcadores genéticos de línea germinal también actúan como marcadores y predictivos importantes para dirigir la terapia por ejemplo los inhibidores de la poli polimerasa son útiles para valorar la evolución del cáncer de mama y ovarios con mutación BRCA (25).
- **Mutaciones genéticas somáticas:** Una de las principales características de las células neoplásicas es su inestabilidad genética, la acumulación de mutaciones somáticas es la causa de la mayor parte de neoplasias, estas mutaciones son específicas para para ciertos tipos de cáncer mientras que otras son compatibles con diferentes procesos neoplásicos, las alteraciones más utilizadas como biomarcadores son las que involucran un solo nucleótido por ejemplo, mutaciones impulsoras en EGFR , KRAS, BRAF, TP53, KITK y otros genes (25).
- **Variantes epigenéticas:** Las variantes epigenéticas afectan la estructura y estabilidad del ADN y cumplen un papel fundamental en la carcinogénesis, esto los vuelve útiles como biomarcadores en especial porque los cambios en la metilación del ADN aparecen en las primeras etapas de la carcinogénesis, así por ejemplo la metilación del MLH1 es un biomarcador utilizado como prueba para detección clínica de síndrome de Lynch (25).

- **Alteraciones transcripcionales:** El transcriptoma humano incluye ARN codificante y ARN no codificante, la diferencia en la expresión de estos desempeñan un papel importante en la carcinogénesis así los principales biomarcadores basados en alteraciones transcripcionales para el diagnóstico y pronóstico de procesos neoplásicos incluyen los basados en alteraciones de ARN mensajero, micro ARN, ARN circulares, y del ARN largo (25).
- **Cambios proteómicos:** Las alteraciones en el ADN y ARN asociadas con el cáncer se expresan a nivel proteico, sin embargo, estas son más difíciles de estudiar debido a su naturaleza post transcripcional las vuelve susceptible a cambios fisiológicos, los biomarcadores de origen proteico en el cáncer se manifiestan en forma de proteínas sobre expresadas, proteínas mutadas o proteínas con modificaciones postraduccionales específicas del tumor (25).

Los biomarcadores proteicos fueron los primeros en ser utilizados para el diagnóstico del cáncer, la mayoría de ellos se encuentran basados en antígenos, hormonas y enzimas carcinogénicas además de en cambios en a la glicosilación de las proteínas algunos de las glicoproteínas utilizados como biomarcadores del cáncer incluyen el AFP, CA153, CA199, CA27.29, CA125, CA549, antígeno carcinoembrionario, HER2, onfFN, PLAP, antígeno sTn, TAG 72, TG y antígeno Tn entre otras (25).

- **Fenotipo celular:** Los cambios en la expresión genética y proteica de las células cancerígenas puede dar lugar a cambios morfológicos y funcionales en estas así las respuestas celulares al daño en el ADN, los niveles del estrés oxidativo o la muerte celular pueden ser utilizados como biomarcadores celulares del cáncer (25).

### 3.6 Biomarcadores utilizados en el diagnóstico del cáncer de ovarios

En el caso del cáncer de ovario se han evaluado algunos biomarcadores tumorales para el diagnóstico y la valoración pronostica de esta patología el antígeno del cáncer 125 (CA125) puede encontrarse elevado, sin embargo su sensibilidad puede ser deficiente en etapas tempranas además su valor puede variar en presencia de otras cuadros clínicos fisiológicas o patológicas específicas como la menstruación, el embarazo, la endometriosis y las enfermedades inflamatorias del peritoneo, otro marcador útil en el diagnóstico y pronóstico de las neoplasias de ovario es la proteína 4 del epidídimo humano (HE4) que se suele observar sobre expresados (26).

#### 3.6.1 Antígenos del cáncer 125 (CA125)

El CA 125 es una glicoproteína secretada por los epitelios celómico y mülleriano al torrente sanguíneo, este se sobreexpresa en más del 80% de las personas con diagnóstico de esta neoplasia, en las mujeres postmenopáusicas con un valor de CA 125 mayor a 35U/ml tienen un alto riesgo de malignidad (27).

En etapas tempranas la capacidad del CA 125 para la detección del cáncer de ovario es limitada, se considera que alrededor del 50% de las pacientes con cáncer en etapas tempranas no van a presentar valores elevados de CA125, adema presenta una sensibilidad relativamente baja que varía entre el 73% y el 77% considerándose que alrededor del 60% de las pacientes que presentan niveles elevados de CA125 no van a presentar cáncer de ovarios debido a que otras condiciones fisiológicas y patológicas pueden causar elevaciones de los niveles de esta glicoproteínas, de esta forma el CA 125 constituye un biomarcador esencial para valorar la eficacia del tratamiento, de la misma forma como para el monitoreo a las pacientes con cáncer de ovario, con respecto al diagnóstico este no permite reflejar de forma precisa la carga tumoral al evidenciarse su secreción por células normales en un entorno inflamatorio (26,28).

Así los niveles más bajos del CA125 y la rápida normalización de los mismos indican una respuesta favorable a la quimioterapia y una mayor supervivencia además su valoración periódica durante el tratamiento permite identificar a pacientes con sensibilidad reducida y realizar ajustes oportunos, de la misma forma la disminución de los valores posterior a la quimioterapia neoadyuvante indica mejores resultados en la cirugía citorreductora (28).

### **3.6.2 Proteína secretora 4 del epidídimo humano 4 (HE4)**

El HE4 es un miembro de la familia de proteínas del núcleo acido de cuatro disulfuros del suero que se evidencia generalmente en el epitelio del epidídimo distal, este actúa como un inhibidor de la proteasa peptídica involucrado en la respuesta inmune innata de los tejidos epiteliales que no se expresa normalmente en los tejidos del epitelio ovárico, sin embargo ante la presencia de células neoplásicas en el epitelio ovárico se sobreexpresa en el entorno extracelular lo que permite su detección en el torrente sanguíneo y actúe como biomarcador ante la presencia de cáncer de ovario (27).

La proteína secretora del epidídimo humano 4 presenta una sensibilidad del 67% y una especificidad del 96%, además sus valores se encuentran afectados por una menor gama

de alteraciones ginecológicas diferentes al cáncer entre las cuales destacan la adenomatosis, el estado menopaúsico y la edad observándose mejor eficacia mujeres postmenopáusicas en edades mayores a 50 años (27).

Un metaanálisis en cual se analizaron cualitativamente 7 artículos sobre la precisión diagnóstica de cáncer de ovario del HE4 valorada en orina determino que la sensibilidad fue de 0.76 mientras que la especificidad fue de 0.92 demostrando que a valoración de HE4 en orina es un marcador diagnóstico eficaz para el cáncer de ovario (29).

Algunos estudios han determinado que el HE4 presenta valores de especificidad superiores a los observados en el CA 125 sin embargo por la heterogeneidad de los resultados la información resulta no concluyente, en un estudio en el que se compararon estos métodos diagnósticos determino que el CA125 presento mayor especificidad en postmenopáusicas con una especificidad del 100% en comparación con el 96.37% observado en el otro método diagnóstico, mientras que en mujeres premenopáusicas el HE4 presento una especificidad superior de 100% en comparación con el CA125 que presento una especificidad del 96.15%, no se observaron variaciones en su sensibilidad (30).

## CAPÍTULO IV

### 4. METODOLOGÍA

#### 4.1 Diseño del estudio

Esta revisión tiene como finalidad determinar la sensibilidad y la especificidad del CA125 versus el HE4 para el diagnóstico en pacientes con sospecha de cáncer de ovario, para garantizar la revisión y rigurosidad científica del estudio se seguirá la metodología establecida en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).

La selección de los estudios se realizará mediante la búsqueda en bases de datos científicas mediante el uso de palabras clave y los conectores (AND, OR, NOT) además de la aplicación de filtros para refinar y optimizar la información obtenida mediante la búsqueda.

La organización de los artículos se va a realizar mediante la herramienta Rayyan que apoyada en inteligencia artificial permite gestionar grandes cantidades de literatura para agilizar el proceso de la lectura sistemática, con la misma herramienta se eliminarán artículos duplicados tomando en cuenta las que presenten un grado de similitud mayor a 95%, para posteriormente proceder a lectura de los títulos y resúmenes de los estudios obtenidos para así determinar los que cumplen criterios de elegibilidad para su lectura completa.

Finalmente, los estudios elegidos para lectura completa serán evaluados para garantizar su calidad metodológica, se determinará el riesgo de sesgo y la calidad metodológica mediante las herramientas QUADAS-2 que permite evaluar estudios observacionales como estudios de cohorte, estudios de caso control y estudios de validación de los métodos diagnósticos para asegurar que los estudios incluidos presenten una alta calidad metodológica y la confiabilidad de los resultados.

#### 4.2 Criterios de elegibilidad:

Para la presente revisión se tomarán en cuenta estudios observacionales de cohorte y de caso control y estudios de validación diagnóstica que evalúe la sensibilidad y especificidad del CA125 en comparación con el HE4 para el diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de ovario en español e inglés publicado en los últimos 10 años tomando en cuenta el enfoque PICO:

**Población:** Mujeres con sospecha de diagnóstico de cáncer de ovarios.

**Intervención:** Determinación de CA 125 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Comparación:** Determinación de HE4 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Outcome:** Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovarios.

#### **4.3 Criterios de inclusión:**

- Estudios que evalúen a pacientes con sospecha diagnóstica de cáncer de ovario o con diagnóstico confirmado de cáncer de ovario en cualquier estadio de la enfermedad.
- Estudios que comparen la sensibilidad y la especificidad del CA125 con el HE4 para el diagnóstico en mujeres con sospecha de cáncer de ovarios o con diagnóstico de cáncer de ovario en cualquier estadio de la enfermedad.
- Estudios de precisión diagnóstica que cumplan con criterios de calidad metodológica con desenlaces clínicos relevantes
- Se considerarán los estudios en inglés y español publicados desde enero del 2016 hasta la actualidad.

#### **4.4 Criterios de exclusión:**

- Estudios sin desenlaces clínicos relevantes o cuantificables.
- Investigaciones que analice la eficacia de otros métodos diagnósticos para el cáncer de ovario.
- Comentarios editoriales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis, trabajos de titulación y páginas no autorizadas.

#### **4.5 Extracción de datos**

- **Fuentes de información:**

Para la búsqueda de información se utilizarán bases de datos científicas entre las cuales se incluirán PubMed, Scopus y Cochare library que nos permiten acceso a artículos científicos para la obtención de información

- **Estrategia de búsqueda:**

##### **PubMed**

Ovarian cancer AND CA125 OR Cancer Antigen 125 AND HE4 OR Human Epididymis Protein 4 AND diagnostic accuracy

### **Filtros adicionales:**

- **Año de publicación:** Últimos 10 años.
- **Idiomas:** español/Ingles
- **Accesibilidad del texto:** Texto completo gratuito

### **Scopus**

Ovarian cancer AND CA125 OR Cancer Antigen 125 AND HE4 OR Human Epididymis Protein 4 AND diagnostic accuracy

### **Filtros adicionales**

- **Año de publicación:** Últimos 10 años.
- **Idiomas:** español/Ingles
- **Tipo de documento:** Artículos
- **Acceso abierto:** Todo acceso abierto

### **Cochare library**

Ovarian cancer AND CA125 OR Cancer Antigen 125 AND HE4 OR Human Epididymis Protein 4 AND diagnostic accuracy

- **Año de publicación:** Últimos 10 años.
- **Idiomas:** español/Ingles

### **Selección de estudio:**

Para la selección de los estudios se realizará una búsqueda en las bases de datos (PubMed, Scopus y cochare library) con el uso de los conectores AND, OR y AND NOT para posteriormente aplicar filtros disponibles en las plataformas de búsqueda de las bases científicas seleccionadas; luego los estudios recuperados mediante la búsqueda serán importados al sistema de gestión Rayyan para cribado de duplicados y su posterior revisión por lectura de títulos y resúmenes, finalmente, a los estudios preseleccionados pasaran a un proceso de lectura completa para verificar su elegibilidad para el estudio, excluyendo los que no cumplan con los criterios previamente planteados.

## 4.6 Diagrama de Flujo

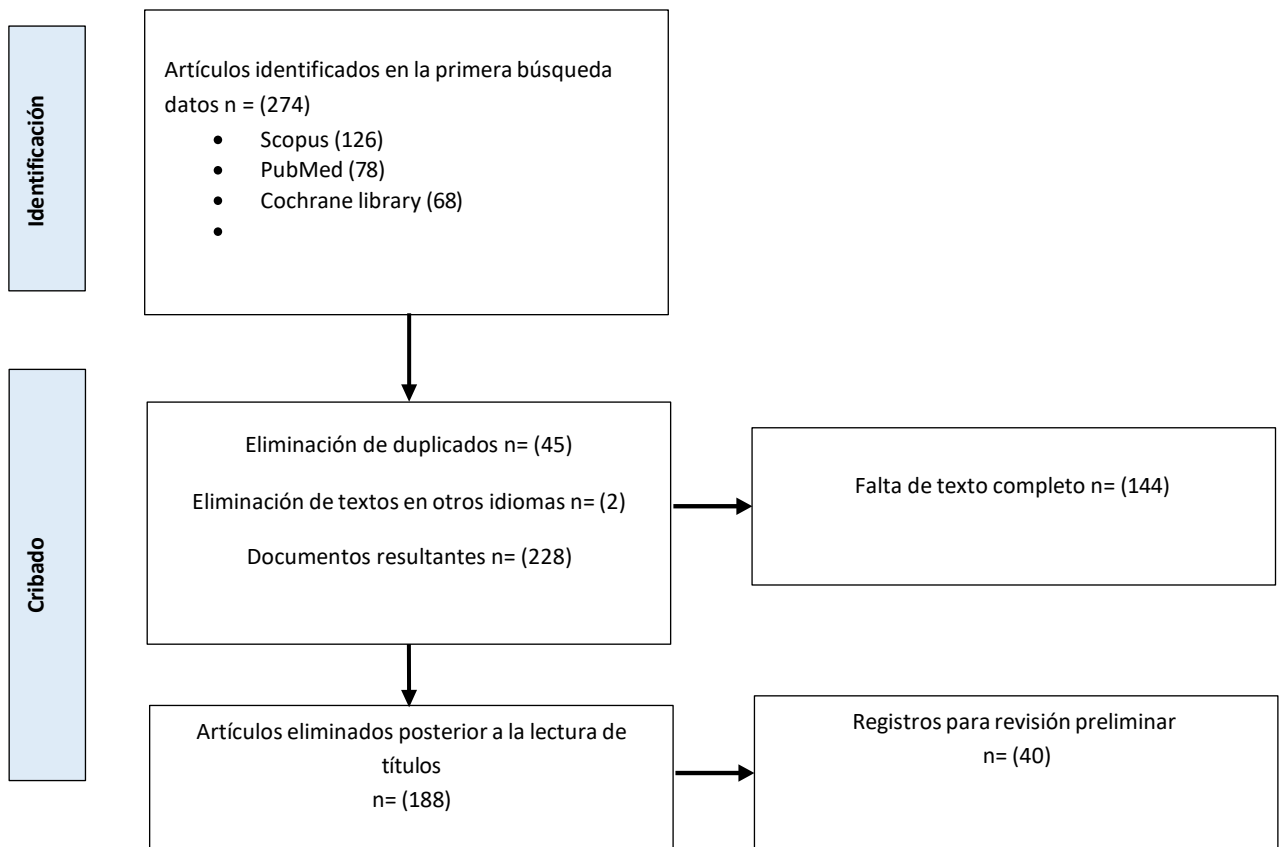


Gráfico 1: Diagrama de Flujo

Fuente: Elaboración propia

- **Lista de los datos:**

**Población:** Mujeres con sospecha de diagnóstico de cáncer de ovario

**Intervención:** Determinación CA de 125 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Comparación:** Determinación de HE4 para diagnóstico de cáncer de ovario.

**Outcome:** Sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del cáncer de ovarios.

- **Evaluación de riesgo de sesgos basada en dominios:**

Para la evaluación de sesgo se utilizarán las herramientas QUADAS-2 para de esta forma garantizar la validez de los resultados obtenidos con la presente revisión; mediante la evaluación de los dominios definidos por las herramientas se buscó identificar la posible fragilidad metodológica de los estudios incluidos, así como asegurar la confiabilidad de los resultados de los estudios, permitiendo garantizar la consistencia de los resultados obtenidos.

- **Análisis adicionales:**

**Análisis de subgrupos:** Se evaluarán los resultados a diferentes grupos de pacientes considerando tipo y estadios del cáncer de ovario, estado de menopausia en pre y postmenopáusicas y el uso de diferentes puntos de cohorte para la determinación de la presencia de tumores malignos de ovario.

- **Análisis de la información**

**Medidas de resumen:** En este análisis, las medidas de resumen se organizarán de acuerdo con el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los estudios. Cada investigación será valorada en función de su diseño metodológico, calidad y coherencia en los resultados obtenidos.

## CAPÍTULO V

### 5. RESULTADOS

#### Características de los estudios

**Tabla 2:** Características de los estudios

| No. Artículo | Autor                                                                                                                  | Diseño                          | Población | Factores de riesgo                                                                                           | Estadio de menopausia de población estudiada                      | Resultados                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Estándar de referencia | Riesgo de sesgo |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-----------------|
| 1            | Khadijah Adebisi Shittu, Kabiru Afolarin Rabi, Oluwarotimi Ireti Akinola, Saheed Bolaj Ahmed, Adeniyi Abiodun Adewunmi | Estudio transversal prospectivo | 112       | Edad mayor a 50 años: 57.1% (64).<br>Antecedentes de CA de ovario: 9.8% (11).<br>Postmenopáusicas 34.8% (39) | Premenopáusicas 65.17% (73)<br><br>Postmenopáusicas 34.8% (39)    | Los puntos de corte de CA 125 y HE4 fueron 35 U/ml y 70 pM/L respectivamente. La CA 125 y la HE4 séricas fueron significativamente más altas en pacientes con cáncer de ovario en comparación con aquellas con tumores ováricos benignos. HE4 tuvo mayor sensibilidad (77,5% versus 69,4%), especificidad (96,8% versus 82,5%), valor predictivo positivo (VPP) (95% versus 75,6%) y valor predictivo negativo (84,7% versus 77,6%) que CA 125. En el análisis de las características operativas del receptor, el área bajo la curva para CA 125 fue 0,679 (IC del 95 %: 0,566-0,791; p = 0,001), HE4 fue 0,845 (IC del 95 %: 0,760-0,930; p = 0,000) y ROMA fue 0,902 (IC del 95 %: 0,851-0,998; p = 0,000), siendo esto estadísticamente significativo (p < 0,001) (31). | Histopatología         | Bajo            |
| 2            | Kyung Hee Han, Parque Noh Hyun, Jin Ju Kim, Sunmie Kim, Hee Seung Kim, Maria Lee, Yong Sang                            | Estudio de cohort retrospectivo | 876       | Antecedente de CA de mama 8.6% (75)<br>Mutación BRCA1 Y BRCA2: 2.6% (2)<br>Postmenopáusicas: 60.7% (553)     | Premenopáusicas: 39.3% (344)<br><br>Postmenopáusicas: 60.7% (553) | La sensibilidad de ROMA para la detección de neoplasias malignas ováricas fue del 66,7 % y la especificidad del 86,8 %. Las pacientes se dividieron en dos grupos según su estado menopáusico: premenopáusicas (n = 532, 60,7 %) y posmenopáusicas (n = 344, 39,3 %). En cuanto a la precisión diagnóstica, ROMA fue inferior a HE4 en mujeres premenopáusicas (82,7 % frente a 91,4 %) y a CA 125 en mujeres posmenopáusicas (86,9 % frente a 88,7 %) (32).                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Histopatología         | Bajo            |

|   |                                                                                                                                                     |                                                 |     |                                                                  |                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                |      |
|---|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|-----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
| 3 | Song, Liyun MD, Qi Jie MDa, Zhao Jing MDa Bai Suning MDa, Wu Qi MDa, Xu Ren MD                                                                      | Estudio observacional retrospectivo             | 170 | Mayores a 50 años: 65,52% (57)<br>Postmenopáusicas: 65.52% (57)  | Premenopáusicas: 34.58% (30)<br><br>Postmenopáusicas: 65.52% (57) | El valor de corte óptimo se seleccionó para maximizar el índice de Youden (sensibilidad + especificidad - 1). El valor de corte apropiado de CA125 [área bajo la curva ROC (AUC) = 0,890, P < .001], HE4 (AUC = 0,859, P < .001), para diferenciar BOT y OC fueron 79,89 y 65,16 respectivamente; con una sensibilidad correspondiente de 73,6%, 72,4 respectivamente; especificidad de 97,6%, 92,8%, respectivamente; VPP de 95,52%, 90%, respectivamente; VPN de 77,67%, 76%, respectivamente. En general, el CA125 probado, cuando se comparó por separado, mostró la mayor sensibilidad (73,6%), especificidad (97,6%), VPP (95,52%), VPN (77,67 cuando se utilizó para diferenciar tumores benignos de ovario del cáncer de ovario (5). | Histopatología | Bajo |
| 4 | Zinatossadat Bouzari, Hadiseh Rahimi, Hemmat Gholinia, Shahla Yazdani, Karimollah Hajian-Tilaki Karimollah Hajian-Tilaki, Mohamed Jafar Soleiman    | Estudio de cohorte transversal                  | 100 | Mayores a 50 años: 22% (22)<br>Postmenopáusicas: 22% (22)        | Premenopáusicas: 78% (78)<br><br>Postmenopáusicas: 22% (22)       | Las medianas de los niveles séricos de CA125y HE4 mostraron una diferencia significativa entre las masas malignas y benignas en la evaluación general, para valorar la eficiencia de estos métodos diagnósticos se utilizaron los valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN, en los cuales el CA125 Presento valores de 99.70 U/ml 58%, 94%, 67% y 92% respectivamente mientras que el HE4 (33).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Histopatología | Bajo |
| 5 | Kate McKendry, Stephen Duff, Yanmei Huang, Mostafa Redha, Áine Scanlon, Feras Abu Saadeh, Noreen Gleeson, John O'Leary, Lucy Norris, Sharon O'Toole | Estudio de cohorte observacional retrospectivo  | 274 | Mayores a 50 años: 72.26% (198)<br>Postmenopáusicas 67.51% (185) | Premenopáusicas 32.48% (89)<br><br>Postmenopáusicas 67.51% (185)  | En el presente estudio se demostró que el CA125 presento para la detección de tumores limítrofes en pacientes premenopáusicas con un valor de cohorte de 47.5 UI/ml una sensibilidad de 61.9% una especificidad del 74.5%, un VPN de 68.6% y un VPP de 68.4% mientras que en pacientes postmenopáusicas con un valor de cohorte de 33.5 UI/ml una sensibilidad de 76.1% una especificidad del 72.2%, un VPN de 79.9% y un VPP de 71.3% así mismo el HE4 en pacientes premenopáusicas con un valor de cohorte de 58.pmol/ml presento una sensibilidad de 69% una especificidad del 63.8%, un VPN de 69.8% y un VPP de 63% (34).                                                                                                               | Histopatología | Bajo |
| 6 | Vicente Douchez, Melanie Randet, Celine Renaudeau, Jerome Dimet, Aurelie Le Thuaut,                                                                 | Estudio prospectivo observacional multicéntrico | 221 | Mayores a 50 años 41% (91) IMC mayor a 30: 4.07(9)               | Premenopáusicas 63,8% (114)                                       | La sensibilidad del CA125 y del HE4 fue del 79.4 y del 80.4 respectivamente, con respecto a la especificidad para CA125, HE4 fue del 90,4%, 91,4% respectivamente Para determinar la especificidad de la asociación de HE4 y CA125, consideramos anormal una                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Histopatología | Bajo |

|   |                                                                                                                        |                                                               |      |                                                                                                                                                               |                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                |      |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
|   | Norbert Winer, Thibault Thubert, Edouard Vaucel, Helene Caillon, Guillermo Ducarme                                     |                                                               |      | Postmenopáusicas 36.2% (80)                                                                                                                                   | Postmenopáusicas 36.2% (80)                                    | puntuación de CA125 por encima del umbral de 35 U/L asociada a un valor de HE4 superior a 70 pmol/L en pacientes premenopáusicas y a 140 pmol/L en pacientes posmenopáusicas, en el caso del CA125 los valores de VPP y VPN fueron del 32.07% y del 98.7% mientras que para el HE4 fueron del 34.6% y del 98.7% respectivamente, estos datos no se ven reflejados en tablas en el estudio sin embargo con los datos que proporciona el mismo pudieron ser calculados mediante una fórmula derivada de la regla de Bayer (35).                                                                    |                |      |
| 7 | Manar Yehia, Amal Mansour, Sherif Mekawy                                                                               | Estudio observacional, prospectivo y de investigación básica. | 50   | Mayores a 50 años 64% (16)<br>Nuliparidad: 44% (11). Antecedente familiar de CO 20% (5).<br>Fumadoras/fumadora pasiva 72% (18).<br>Postmenopáusicas 56% (14). | Premenopáusicas 44% (11).<br>Postmenopáusicas 56% (14).        | En el presente estudio se determinó que el HE4 y el CA125 mostraron una diferencia significativa entre los pacientes con tumores malignos de ovario en comparación con los sujetos control. El CA125 presentó una sensibilidad del 92% con una especificidad del 100% con un VPP del 100% y un VPN del 92.6%, el mejor valor de corte 0,053 en el que la sensibilidad de HE4 fue del 92% y la especificidad del 96% con un VPP del 95.6% y un VPN del 96% (36).                                                                                                                                  | Histopatología | Bajo |
| 8 | Zhang, P., Wang, C., Cheng, L., Zhaang, P., Guo, L., Liu, W., Zhang, Z., Huang, Y., Ou, Q., Wen, X., Tian, Y           | Estudio prospectivo y multicéntrico                           | 1098 | Cáncer de mama 16.21% (178).<br>Cáncer de endometrio 12.29% (135)<br>Postmenopáusicas 54.1% (595)                                                             | Premenopáusicas 45.81% (503).<br>Postmenopáusicas 54.1% (595)  | En términos de sensibilidad, HE4 mostró un 77.5%, mientras que CA125 tuvo un 69.4%. Respecto a la especificidad, HE4 alcanzó un 96.8%, superando el 82.5% de CA125. Además, al combinar ambos marcadores en el índice ROMA, la especificidad y el valor predictivo positivo (VPP) llegaron al 100%, estos resultados sugieren que HE4 es más eficaz que CA125 para diferenciar entre tumores ováricos malignos y benignos. Asimismo, la combinación de HE4 y CA125 en el índice ROMA mejora significativamente la precisión diagnóstica, alcanzando valores máximos de especificidad y VPP (37). | Histopatología | Bajo |
| 9 | Terlikowska, KM, Dobrzycka, B., Witkowska, AM, Mackowiak-Matejczyk, B., Sledziewski, TK, Kinalski, M., Terlikowski, SJ | Estudio de cohorte retrospectivo                              | 224  | Postmenopáusicas 46.42% (104)                                                                                                                                 | Premenopáusicas 53.57% (120).<br>Postmenopáusicas 46.42% (104) | En el presente estudio, establecimos nuevos valores de corte específicos para la población examinada para cada biomarcador. Los mejores puntos de corte que distinguen la enfermedad maligna de la benigna para HE4, CA125 fueron 72,3 pmol/l; 62,2 U/ml respectivamente además se analizaron valores en diferentes estadios de la menopausia en los que se evidenció que entre los mejores valores de cohorte fueron estos valores fueron los siguientes: 70,3 frente a                                                                                                                         | Histopatología | Bajo |

|    |                                     |                                        |     |                                   |                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                |      |
|----|-------------------------------------|----------------------------------------|-----|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|
|    |                                     |                                        |     |                                   |                                                                           | 109,1 pmol/l para HE4; 64,6 frente a 39,4 U/ml, para HE4, las sensibilidades mejoraron en un 84,1 % (todas), 83,5, el VPP fue del 45,2 %, El VPN fue del 97,6 con respecto al CA125, la sensibilidad obtenidas fue del 82,4 %, VPP fue del 41,6% y el VPN fue del 93,9% (38).                                                                                                                  |                |      |
| 10 | Lei Zhang,<br>Ying Chen, Ke<br>Wang | Estudio de<br>cohorte<br>retrospectivo | 363 | Postmenopáusicas<br>50.96 % (185) | Premenopáusicas<br>49.03% (178).<br><br>Postmenopáusicas<br>50.96 % (185) | Las sensibilidades de CA125 y HE4 en el diagnóstico de cáncer de ovario fueron del 85,71 %, y 57,14 % respectivamente. Las especificidades fueron del 55,65 %, 100,00 % respectivamente. Después de la menopausia, las sensibilidades de HE4, CA125 fueron del 71,19 %, 88,14 % y las especificidades fueron del 85,0 %, 100,0%, CA125 mostró una especificidad significativamente mayor (39). | Histopatología | Bajo |

**Síntesis de resultados**

**Tabla 3:** Síntesis de resultados

| <b>Estudio</b> | <b>Autor</b>                                                                                                            | <b>Prueba</b> | <b>Valor de cohorte</b>                                             | <b>Sensibilidad (%)</b> | <b>Especificidad (%)</b> | <b>Valor predictivo positivo (%)</b> | <b>Valor predictivo negativo (%)</b> |
|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| 1              | Khadijah Adebisi Shittu, Kabiru Afolarin Rabi, Oluwarotimi Ireti Akinola, Saheed Bolaji Ahmed, Adeniyi Abiodun Adewunmi | CA125         | 126 U/l                                                             | 69.4%                   | 82.5%                    | 75.6%                                | 77.6%                                |
|                |                                                                                                                         | HE4           | 46,5 pmol/l                                                         | 77.5%                   | 96.8%                    | 95%                                  | 84.7%                                |
| 2              | Kyung Hee Han, Parque Noh Hyun, Jin Ju Kim, Sunmie Kim, Hee Seung Kim, Maria Lee, Yong Sang                             | CA125         | 35 U/l                                                              | 65.7%                   | 80.3%                    | 31.2%                                | 95.4%                                |
|                |                                                                                                                         | HE4           | Premenopáusicas:<br>70 pmol/l<br><br>Postmenopáusicas:<br>140pmol/l | 35.2%                   | 96.6%                    | 58.7%                                | 91.6%                                |
| 3              | Song, Liyun MD, Qi Jie MDa, Zhao Jing MDa Bai Suning MDa, Wu Qi MDa, Xu Ren MD                                          | CA125         | 79,89 U/ml                                                          | 73.6%                   | 97.6%                    | 95.52%                               | 77.67%                               |
|                |                                                                                                                         | HE4           | 65,16 pmol/l                                                        | 72.4%                   | 92.8%                    | 90%                                  | 76%                                  |

|   |                                                                                                                                                                        |       |                                                                  |       |       |        |       |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|------------------------------------------------------------------|-------|-------|--------|-------|
| 4 | Zinatossadat Bouzari, Hadiseh Rahimi, Hemmat Gholinia, Shahla Yazdani, Karimollah Hajian-Tilaki Karimollah Hajian-Tilaki, Mohamed Jafar Soleiman                       | CA125 | 99.70 U/ml                                                       | 58%   | 94%   | 67%    | 92%   |
|   |                                                                                                                                                                        | HE4   | 66,95 pmol/l                                                     | 82%   | 90 %  | 64%    | 96 %  |
| 5 | Kate McKendry, Stephen Duff, Yanmei Huang, Mostafa Redha, Áine Scanlon, Feras Abu Saadeh, Noreen Gleeson, John O’Leary, Lucy Norris, Sharon O’Toole                    | CA125 | 33.5UI/ml                                                        | 76.1% | 72.2% | 71.3%  | 76.9% |
|   |                                                                                                                                                                        | HE4   | 94.35pmol/ml                                                     | 70.5% | 84.5% | 80.5%  | 74.9% |
| 6 | Vicente Douchez, Melanie Randet, Celine Renaudeau, Jerome Dimet, Aurelie Le Thuaut, Norbert Winer, Thibault Thubert, Edouard Vaucel, Helene Caillon, Guillermo Ducarme | CA125 | 35 U/l                                                           | 79.4% | 90,4% | 32.07% | 98.7% |
|   |                                                                                                                                                                        | HE4   | Premenopáusicas:<br>70 UI/l<br><br>Postmenopáusicas:<br>140 UI/l | 80.4% | 91,4% | 34.6%  | 98.7% |
| 7 | Manar Yehia, Amal Mansour, Sherif Mekawy                                                                                                                               | CA125 | 8.85U/ml                                                         | 92%   | 100%  | 100%   | 92.6% |

|    |                                                                                                                                 |       |                                                                      |              |              |                 |                 |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------------|-----------------|
|    |                                                                                                                                 | HE4   | No especificado<br>(valor de cohorte<br>0.053)                       | 92%          | 96%          | 95.6%           | 96%             |
| 8  | Zhang, P., Wang, C., Cheng, L.,<br>Zhang, P., Guo, L., Liu, W., Zhang,<br>Z., Huang, Y., Ou, Q., Wen, X., Tian, Y               | CA125 | 35 U/ml                                                              | 83.3-74.2%   | 88.2-95.6%   | 75.1-<br>87.9%  | 92.5-<br>89.7%  |
|    |                                                                                                                                 | HE4   | Premenopáusicas:<br>92.1 UI/l<br><br>Postmenopáusicas:<br>121.0 UI/l | 88.6-86.4%   | 97.1-98.2%   | 92.9-<br>95.5%  | 95.2-<br>94.4%  |
| 9  | Terlikowska, KM, Dobrzycka, B.,<br>Witkowska, AM, Mackowiak-<br>Matejczyk, B., Sledziwski, TK,<br>Kinalski, M., Terlikowski, SJ | CA125 | 62,2 / 35 U/ml                                                       | 83,1 / 81,9% | 82,4 / 74,1% | 41,6 /<br>36,9% | 93.9 /<br>96.2% |
|    |                                                                                                                                 | HE4   | 72,3 / 140 pmol/l                                                    | 84.1 / 67%   | 86.3 / 97.5% | 45,2 /<br>87,4% | 97.6 /<br>92.1% |
| 10 | Lei Zhang, Ying Chen, Ke Wang                                                                                                   | CA125 | 35 U/ml                                                              | 87.2%        | 65.71%       | 31.22%          | 96.63%          |
|    |                                                                                                                                 | HE4   | 140 pmol/l                                                           | 63.3%        | 100%         | 100%            | 93.85%          |

**Fuente:** Investigador

**Tabla 4:** Sensibilidad y especificidad media

| Biomarcador | Sensibilidad | Especificidad | VPP   | VPN   |
|-------------|--------------|---------------|-------|-------|
| CA125       | 76.76%       | 85.3%         | 80.7% | 87.2% |
| HE4         | 74.4%        | 93.15%        | 93.1% | 92.7% |

## 5.1 Análisis de calidad metodológica

Para la identificación de la validez metodológica y el sesgo de los estudios incluidos en la presente revisión se utilizó la escala QUADAS-2 mediante la cual se puede evaluar el riesgo de sesgo y la preocupación por la aplicabilidad de los artículos mediante una valoración cualitativa focalizada en 4 dominios estandarizados entre los que se incluyen la selección de pacientes, prueba índice, prueba de referencia y flujo y tiempo, de los artículos incluidos.

**Tabla 5:** Escala QUADAS-2

| N. de estudio | Autor                                                                                                                                            | Selección de pacientes |   |   | Prueba índice |   | Prueba de referencia |   | Flujo y tiempo |   |   | Riesgo de sesgo | Aplicabilidad     |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---|---|---------------|---|----------------------|---|----------------|---|---|-----------------|-------------------|
|               |                                                                                                                                                  | ✓                      | ✓ | ■ | ✓             | ■ | ■                    | ⚡ | ■              | ⚡ | ■ |                 |                   |
| 1             | Khadijah Adebisi Shittu, Kabiru Afolarin Rabi, Oluwarotimi Ireti Akinola, Saheed Bolaji Ahmed, Adeniyi Abiodun Adewunmi                          | ✓                      | ✓ | ■ | ✓             | ■ | ■                    | ⚡ | ■              | ⚡ | ■ | Bajo            | Baja preocupación |
| 2             | Kyung Hee Han, Parque Noh Hyun, Jin Ju Kim, Sunmie Kim, Hee Seung Kim, Maria Lee, Yong Sang                                                      | ■                      | ■ | ■ | ■             | ■ | ✓                    | ⚡ | ⚡              | ✓ | ✓ | Bajo            | Baja preocupación |
| 3             | Song, Liyun MD, Qi Jie MDa, Zhao Jing MDa Bai Suning MDa, Wu Qi MDa, Xu Ren MD                                                                   | ■                      | ■ | ■ | ✓             | ■ | ■                    | ⚡ | ⚡              | ■ | ■ | Bajo            | Baja preocupación |
| 4             | Zinatossadat Bouzari, Hadiseh Rahimi, Hemmat Gholinia, Shahla Yazdani, Karimollah Hajian-Tilaki Karimollah Hajian-Tilaki, Mohamed Jafar Soleiman | ■                      | + | ■ | ■             | ■ | ✓                    | ⚡ | ■              | ✓ | ✓ | Bajo            | Baja preocupación |
| 5             | Kate McKendry, Stephen Duff, Yanmei Huang, Mostafa Redha, Áine Scanlon, Feras Abu Saadeh, Noreen Gleeson, John O'Leary, Lucy                     | ✓                      | ✓ | ✓ | ✓             | ✓ | ■                    | ⚡ | ■              | ■ | ■ | Bajo            | Baja preocupación |

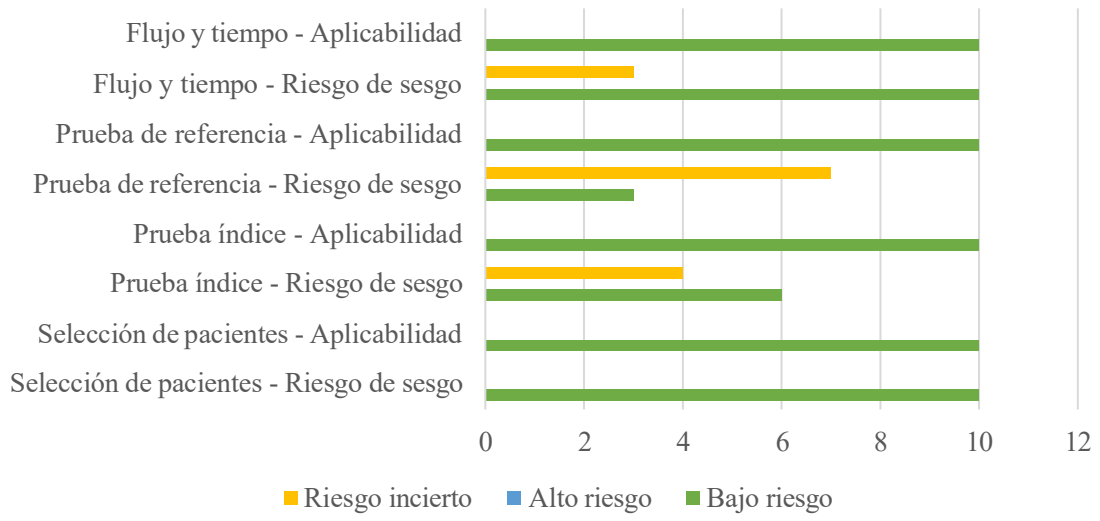
|    |                                                                                                                                                                                                   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |                      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------|----------------------|
|    | Norris, Sharon<br>O'Toole1                                                                                                                                                                        |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |      |                      |
| 6  | Vicente Douchez,<br>Melanie Randet,<br>Celine Renaudeau,<br>Jerome Dimet,<br>Aurelie Le Thuaut,<br>Norbert Winer,<br>Thibault Thubert,<br>Edouard Vaucel,<br>Helene Caillon,<br>Guillermo Ducarme | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | Bajo | Baja<br>preocupación |
| 7  | Manar Yehia, Amal<br>Mansour, Sherif<br>Mekawy                                                                                                                                                    | ✓ | + | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✗ | ✗ | ✓ | ✓ | Bajo | Baja<br>preocupación |
| 8  | Zhang, P., Wang, C.,<br>Cheng, L., Zhaang,<br>P., Guo, L., Liu, W.,<br>Zhang, Z., Huang,<br>Y., Ou, Q., Wen, X.,<br>Tian, Y                                                                       | ■ | + | ✓ | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ■ | ✓ | ✓ | Bajo | Baja<br>preocupación |
| 9  | Terlikowska, KM,<br>Dobrzycka, B.,<br>Witkowska, AM,<br>Mackowiak-<br>Matejczyk, B.,<br>Sledziewski, TK,<br>Kinalski, M.,<br>Terlikowski, SJ                                                      | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | Bajo | Baja<br>preocupación |
| 10 | Lei Zhang, Ying<br>Chen, Ke Wang                                                                                                                                                                  | ✓ | ✗ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ | ■ | ✓ | Bajo | Baja<br>preocupación |

**Fuente:** Investigador

### **Gráfico 2:** Análisis de riesgo de sesgo y preocupación por aplicabilidad herramienta QUADAS-2

Se utilizó la herramienta QUADAS-2 para el análisis del sesgo y calidad metodológica en el cual se puede evidenciar que con el análisis general de todos los dominios el 100% de los artículos (10) presentaron un bajo riesgo de sesgo y baja precaución con respecto a la aplicabilidad, en el análisis por dominios específicos en la selección de la población el 30% de los artículos no evitaron el diseño caso control, en la evaluación de la prueba índice 2 artículos (20%) no describen umbrales específicos para la aplicación de la prueba índice, con respecto a la prueba de referencia en el 70% de los artículos no se especifica que la prueba de referencia se aplicó sin previo conocimiento de la prueba índice, el 100% de los artículos presentaron un bajo riesgo de sesgo en el dominio flujo y tiempo.

### Riesgo de sesgo y preocupación por aplicabilidad



## CAPÍTULO VI

### 6. DISCUSIÓN

Las neoplasias de ovario son una de las principales causas de muerte por cáncer ginecológico en los últimos años. A nivel global, en el año 2022 se reportaron 313 959 casos nuevos de tumores malignos de ovario, lo que representa el 1,6 % del total de enfermedades neoplásicas diagnosticadas en ese año. Además, se atribuyó a este tipo de cáncer una elevada mortalidad, siendo responsable del 2,1 % de todas las muertes por cáncer, con una tasa de mortalidad de 4,2 por cada 100 000 habitantes. Esta elevada mortalidad se asocia principalmente a la ausencia de signos específicos en las etapas tempranas de la enfermedad, lo que conlleva a que el diagnóstico se realice en estadios avanzados. Por ello, es fundamental el desarrollo de herramientas que permitan una detección y prevención temprana, ya que el diagnóstico precoz puede aumentar la supervivencia a 5 años hasta en un 93 % (3,40).

En la actualidad no existen herramientas precisas que permitan la detección temprana del cáncer de ovario, un metaanálisis en el cual se incluyeron a 32 estudios demostró que el 45% de los casos de cáncer de ovario fueron diagnosticados en estadios avanzados, 31% en estadio III y el 14% en estadio IV mostrando las dificultades que presenta el personal sanitario para la detección temprana lo cual afecta de forma negativa el pronóstico de la enfermedad, es por esto que los biomarcadores como el CA125 y el HE4 representan una valiosa opción que junto a una valoración clínica adecuada ayuda a la detección temprana de la enfermedad permitiendo un manejo adecuado y menos invasivo (41,42).

La presente revisión sistémica tiene como objetivo comparar la precisión diagnóstica de la proteína del epidídimo humano 4 (HE4) y el antígeno del cáncer 125 (CA125); con respecto a la sensibilidad el CA125 con diferentes umbrales de cohorte adaptados a las poblaciones, sin embargo con respecto a los datos obtenidos el CA125 presentó una sensibilidad media del 76.76% superior a la del HE4, que presento una sensibilidad media del 74.4%, datos similares a los observados en la revisión sistémica y metaanálisis reportado por Olsen et al. en el cual el CA125 presentó una sensibilidad media del 85.1% en comparación con el HE4 que presento una sensibilidad del 79.4% (41).

Con respecto a los valores de especificidad en el 70% de los estudios incluidos el HE4 presentó valores superiores con respecto a los observados en el CA125 con umbrales de referencia adaptados a cada población; el CA125 presento una especificidad media del

85.3% mientras que el HE4 presentó una especificidad media del 93.15% para la detección de cáncer de ovarios, en el metaanálisis reportado por Suri et al. presentó valores similares en los que la HE4 presentaba mejores valores de especificidad que el CA125 con valores del 90% y del 73% respectivamente (42).

Estos resultados se explican por el hecho de que el CA125 puede elevarse en presencia de diversas condiciones ginecológicas, tanto fisiológicas como patológicas, lo cual limita su capacidad para discriminar con precisión entre pacientes con cáncer de ovario y personas sanas, haciendo que su uso como único marcador diagnóstico sea insuficiente para establecer un diagnóstico certero. En el estudio realizado por Gómez et al., publicado en 2017, se evidenció que el CA125 presentaba una mayor sensibilidad que el HE4, alcanzando niveles hasta cuatro veces superiores al momento del diagnóstico; sin embargo, en el 22 % de los casos, los niveles más elevados de ambos biomarcadores no se correlacionaron con estadios más avanzados de la enfermedad. Además, en dicho estudio se evaluó la utilidad de estos biomarcadores en el seguimiento de pacientes sometidos a tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posterior resolución quirúrgica, observándose una disminución progresiva de sus niveles desde el inicio del tratamiento hasta la cirugía. El CA125 mostró un descenso brusco a partir del tercer ciclo de quimioterapia, mientras que el HE4 presentó una reducción más homogénea y sostenida en el tiempo; cabe destacar que un aumento progresivo de los niveles de HE4 posterior al tratamiento quirúrgico se asoció con la recaída de la enfermedad (26,28,43).

En el estudio transversal prospectivo publicado por Hameth et al., en el que participaron 70 pacientes, se determinó que el HE4 presentó un valor predictivo positivo (VPP) y un valor predictivo negativo (VPN) superiores a los del CA125, con un VPP de 93,1 % y un VPN de 92,7 %, en comparación con los valores observados para el CA125, que fueron de 80,7 % y 87,2 %, respectivamente. De forma similar, en el estudio de Kim et al., se observó que el HE4 mostró mejores valores predictivos, con un VPP de 54 % y un VPN de 98,1 %, frente al CA125, cuyo VPP fue de 20,7 % y el VPN de 96,6 %. En nuestro estudio, se evidenciaron resultados concordantes, ya que el HE4 presentó un valor predictivo medio superior, con un VPP de 78,77 % y un VPN de 90,45 %, en comparación con el CA125, que mostró un VPP promedio de 62,06 % y un VPN de 89,39 % (44,45).

Con respecto a los factores de riesgo, en la presente revisión se evidenció que, del total de la población incluida (n = 3,488), el principal factor reportado fue el estado

postmenopáusico, presente en 1,834 pacientes, lo que representa el 52.58% de la muestra analizada. El antecedente de cáncer de mama se registró en 253 pacientes (7.35%), seguido por el antecedente de cáncer de endometrio en 135 participantes (3.87%). El tabaquismo se evidenció en 18 casos (0.51%), el antecedente familiar de cáncer de ovario en 16 pacientes (0.45%), la nuliparidad en 11 (0.31%) y la obesidad, valorada mediante un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30, en 9 pacientes (0.25%). Finalmente, se reportaron mutaciones BRCA1 y BRCA2 en solo 2 pacientes, lo que representa el 0.057% de la población analizada.

La postmenopausia se considera un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de ovario, debido a los cambios hormonales asociados a la edad avanzada y al uso de terapia hormonal sustitutiva, los cuales participan en procesos de oncogénesis. Abulajiang et al., en su artículo publicado en el año 2020, en el que participaron 8,219 pacientes, determinaron que la menopausia precoz actúa como un factor de riesgo para la aparición de cáncer de cuello uterino, endometrio y ovario. En dicho estudio se evidenció que las pacientes con un inicio de menopausia entre los 36 y 40 años presentaron un mayor riesgo de desarrollar cáncer de ovario en comparación con otras neoplasias ginecológicas. Esto se debería a que la rápida depleción de estrógenos asociada a la menopausia afecta los mecanismos de reparación del ADN, incrementa la apoptosis y genera un proceso inflamatorio crónico, lo cual está vinculado al desarrollo de enfermedades neoplásicas (46).

Por otro lado, Whelan et al., en su revisión sistemática de metaanálisis publicada en 2019, que incluyó un total de 212 artículos y analizó 55 diferentes factores de riesgo asociados a la aparición del cáncer de ovario, determinó con evidencia sólida que los principales factores de riesgo para esta patología fueron la terapia hormonal sustitutiva, la cual aumenta el riesgo hasta en un 44%, y la obesidad, que incrementa el riesgo hasta en un 27%. Además, se presentó evidencia que sugiere que la endometriosis también podría actuar como un factor de riesgo para la aparición de esta enfermedad (47).

## 6.1 CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática muestra que CA125 y HE4 son dos biomarcadores clave en el diagnóstico de cáncer de ovario, pero con diferencias importantes en su rendimiento. En términos de sensibilidad, CA125 presentó un valor medio ligeramente superior (76.76%) en comparación con HE4 (74.4%). Sin embargo, la sensibilidad de HE4 mostró ventajas en ciertos estudios, especialmente cuando se combinó con otros biomarcadores o técnicas diagnósticas. En cuanto a la especificidad, HE4 superó al CA125 en la mayoría de los estudios (93.15% frente a 85.3%), lo que sugiere que HE4 es más eficaz para diferenciar entre cáncer de ovario y otras condiciones benignas.

En el análisis de los valores predictivos positivos (VPP) y negativos (VPN) revela que HE4 tiene un rendimiento superior al CA125 en muchos casos. El VPP y el VPN de HE4 fueron consistentemente más altos en los estudios revisados, lo que sugiere que este biomarcador tiene un mejor desempeño en términos de precisión diagnóstica. Por ejemplo, en el estudio de Hameth et al., el VPP de HE4 fue del 93.1%, significativamente superior al del CA125 (80.7%), lo que refuerza su capacidad para predecir correctamente los casos de cáncer de ovario. Asimismo, el VPN de HE4 fue del 92.7%, lo que indica una alta capacidad para identificar a las personas sin la enfermedad.

En cuanto a los factores de riesgo, se observó que el estado postmenopáusico fue el principal factor asociado con la precisión diagnóstica de ambos biomarcadores, ya que el cáncer de ovario se produce más con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas. Los estudios incluidos en la revisión también mostraron que el diagnóstico de cáncer de ovario es más preciso en estas mujeres cuando se utiliza HE4, debido a su mayor especificidad en este grupo. En cuanto a otros factores de riesgo, como antecedentes de cáncer de mama, cáncer de endometrio, tabaquismo y mutaciones genéticas como BRCA1/BRCA2, se evidenció que, aunque estos pueden influir en el diagnóstico, el impacto de HE4 y CA125 en la detección del cáncer de ovario fue principalmente dependiente del estado menopáusico y del estadio del cáncer.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Martínez-Ospina AP, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A, Martínez-Ospina AP, Porras-Ramírez A, Rico-Mendoza A. Epidemiología de cáncer de ovario Colombia 2009- 2016. Rev Chil Obstet Ginecol. diciembre de 2019;84(6):480-9.
2. Tenesaca JS, Pérez EG, Tenesaca JS, Pérez EG. Marcadores tumorales CA125, He4 e índice ROMA en cáncer de ovario. Vive Rev Salud. diciembre de 2022;5(15):927-36.
3. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. Semin Oncol Nurs. 1 de abril de 2019;35(2):151-6.
4. Sociedad americana del cancer. Causas, factores de riesgo y prevención del cáncer de ovario [Internet]. 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
5. Bouzari Z, Rahimi H, Gholinia H, Yazdani S, Hajian-Tilaki K, Soleimani MJ. Cancer antigen 125 (CA125), human epididymis protein 4 (HE4), risk of malignancy index (RMI), and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tests in ovarian cancer. Int J Cancer Manag. 2019;12(1).
6. Shashikant Lele. Cáncer de ovario. Exon Publications; 2022.
7. Arora T, Mullangi S, Vadakekut ES, Lekkala MR. Epithelial Ovarian Cancer. En: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2024 [citado 19 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
8. Phung MT, Pearce CL, Meza R, Jeon J. Trends of Ovarian Cancer Incidence by Histotype and Race/Ethnicity in the United States 1992–2019. Cancer Res Commun. 3 de enero de 2023;3(1):1-8.
9. Cancer Today [Internet]. [citado 19 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today/>
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-49.
11. 05 Cancer de ovario 2022.pdf [Internet]. [citado 19 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://sego.es/documentos/progresos/v65-2022/n3/05%20Cancer%20de%20ovario%202022.pdf>
12. Board PS and PE. Ovarian, Fallopian Tube, and Primary Peritoneal Cancers Prevention (PDQ®). En: PDQ Cancer Information Summaries [Internet] [Internet]. National Cancer Institute (US); 2023 [citado 20 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65937/>
13. Dolores Gallardo Rincóna, Gabriela C. Alamilla García, Antonio Bahena González, Eder Alexandro Arango Bravao, David Cantú de León, Flavia Morales Vásquez, et al. Oncoguía de cáncer de ovario 2020. Clinical sciences [Internet]. 2020; Disponible en: <https://cancercentertec100.com/wp-content/uploads/2022/04/Oncologia-de-cancer-de-ovario-2020.pdf>

14. González Fernández H, Morales Yera RA, Santana Rodríguez SM, Reinoso Padrón L, Heredia Martínez BE, González Fernández H, et al. Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario. *Rev Finlay*. diciembre de 2021;11(4):359-70.
15. Solca. Sociedad de lucha contra el cancer nucleo Quito Boletín Epidemiológico 2021. 1 de abril de 2021; Disponible en: [https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletinEpidemiologicoSolcaMod\\_1.pdf](https://solcaquito.org.ec/wp-content/uploads/2022/04/boletinEpidemiologicoSolcaMod_1.pdf)
16. Mehra P, Aditi S, Prasad KM, Bariar N k. Histomorphological Analysis of Ovarian Neoplasms According to the 2020 WHO Classification of Ovarian Tumors: A Distribution Pattern in a Tertiary Care Center. *Cureus*. 15(4):e38273.
17. Varghese A, Lele S. Rare Ovarian Tumors. En: *Ovarian Cancer* [Internet] [Internet]. Exon Publications; 2022 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585991/>
18. Fernando Taranto. Protocolo de estudio y tratamiento: Cancer de ovarios. *Arch Ginecol Obstet*. 2015;53(3):20-31.
19. Eva Ruvalcaba Limón, Araceli Silva García, Joel Bañuelos-Flores, Félix Quijano Castro, Carlos Eduardo Aranda Flores. *Gaceta Mexicana de oncología*. Mexico: Instituto Nacional de Cancerología, SS, Ciudad de México; 2019.
20. Martelo MP, López VC, González MM, Bañuelos JFC. Cáncer de ovario. *Med - Programa Form Médica Contin Acreditado*. 1 de marzo de 2021;13(27):1518-26.
21. Probabilidad de portador: antecedentes familiares de un síndrome. Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (NICE); 2024.
22. Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. En: *GeneReviews®* [Internet] [Internet]. University of Washington, Seattle; 2021 [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1211/>
23. Camacho-Sánchez M, Leandro-Vargas LA, Mendoza-Salas M, Meza-Gutiérrez N, Montero-Zúñiga F, Camacho-Sánchez M, et al. Biomarcadores en el diagnóstico temprano y tratamiento de cáncer. *Rev Tecnol En Marcha*. junio de 2023;36(2):109-17.
24. Gyórfy B. Discovery and ranking of the most robust prognostic biomarkers in serous ovarian cancer. *GeroScience*. 1 de marzo de 2023;45(3):1889-98.
25. Sarhadi VK, Armengol G. Molecular Biomarkers in Cancer. *Biomolecules*. agosto de 2022;12(8):1021.
26. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res*. 27 de marzo de 2019;12:28.
27. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, Chan KKL. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. enero de 2022;23(19):12041.

28. Matsas A, Stefanoudakis D, Troupis T, Kontzoglou K, Eleftheriades M, Christopoulos P, et al. Tumor Markers and Their Diagnostic Significance in Ovarian Cancer. *Life*. 5 de agosto de 2023;13(8):1689.
29. Jia MM, Deng J, Cheng X lin, Yan Z, Li QC, Xing YY, et al. Diagnostic accuracy of urine HE4 in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 26 de diciembre de 2016;8(6):9660-71.
30. Dijmărescu AL, Gheorman V, Manolea MM, Vrabie SC, Săndulescu MS, Siloși CA, et al. Serological and immunohistochemical biomarkers for discrimination between benign and malignant ovarian tumors. *Romanian J Morphol Embryol Rev Roum Morphol Embryol*. 2019;60(4):1163-74.
31. Shittu KA, Rabiou KA, Akinola OI, Ahmed SB, Adewunmi AA. Comparison of the diagnostic accuracy of HE4 with CA125 and validation of the ROMA index in differentiating malignant and benign epithelial ovarian tumours among patients in Lagos, Nigeria. *Ecancermedicalscience*. 2023;17:1568.
32. Han KH, Park NH, Kim JJ, Kim S, Kim HS, Lee M, et al. The power of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm considering menopausal status: a comparison with CA 125 and HE4. *J Gynecol Oncol* [Internet]. 20 de septiembre de 2019 [citado 8 de abril de 2025];30(6). Disponible en: <https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e83>
33. Dolgun ZN, Kabaca C, Karateke A, İyibozkurt C, İnan C, Altıntaş AS, et al. The use of human epididymis 4 and cancer antigen 125 tumor markers in the benign or malignant differential diagnosis of pelvic or adnexal masses. *Balk Med J*. 2017;34(2):156-62.
34. McKendry K, Duff S, Huang Y, Redha M, Scanlon Á, Abu Saadeh F, et al. The value of human epididymis 4, D-dimer, and fibrinogen compared with CA 125 alone in triaging women presenting with pelvic masses: a retrospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(7):1239-47.
35. Dochez V, Randet M, Renaudeau C, Dimet J, Thuaut AL, Winer N, et al. Efficacy of he4, ca125, risk of malignancy index and risk of ovarian malignancy index to detect ovarian cancer in women with presumed benign ovarian tumours: A prospective, multicentre trial. *J Clin Med*. 2019;8(11).
36. Yehia M, Mansour A, Mekawy S. Human epididymis protein 4 (HE4) mRNA as a prognostic marker in ovarian tumors in relation to RMI and CA125. *Int J Cancer Res*. 2015;11(4):175-85.
37. Zhang P, Wang C, Cheng L, Zhaang P, Guo L, Liu W, et al. Comparison of HE4, CA125, and ROMA diagnostic accuracy a prospective and multicenter study for Chinese women with epithelial ovarian cancer. *Med U S*. 2015;94(52).
38. Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, Mackowiak-Matejczyk B, Sledziewski TK, Kinalski M, et al. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res*. 2016;9(1).

39. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer*. abril de 2019;43(2):135-44.
40. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, et al. Ovarian Cancer Statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. julio de 2018;68(4):284-96.
41. Olsen M, Lof P, Stiekema A, van den Broek D, Wilthagen EA, Bossuyt PM, et al. The diagnostic accuracy of human epididymis protein 4 (HE4) for discriminating between benign and malignant pelvic masses: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(10):1788-99.
42. Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep*. 27 de agosto de 2021;11(1):17308.
43. comunicacion@revistadelaofil.org. Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos [Internet]. ILAPHAR | Revista de la OFIL. 2017 [citado 26 de mayo de 2025]. Disponible en: <https://www.ilaphar.org/comparacion-del-comportamiento-serico-he4-ca125-marcadores-tumorales-cancer-epitelial-ovarico-analisis-doce-casos-clinicos/>
44. Kim B, Park Y, Kim B, Ahn HJ, Lee K, Chung JE, et al. Diagnostic performance of CA 125, HE4, and risk of Ovarian Malignancy Algorithm for ovarian cancer. *J Clin Lab Anal*. 15 de julio de 2018;33(1):e22624.
45. Hamed EO, Ahmed H, Sedeek OB, Mohammed AM, Abd-Alla AA, Ghaffar HMA. Significance of HE4 estimation in comparison with CA125 in diagnosis of ovarian cancer and assessment of treatment response. *Diagn Pathol*. 23 de enero de 2013;8(1):11.
46. Abulajiang Y, Liu T, Wang M, Abulai A, Wu Y. The influence of menopause age on gynecologic cancer risk: a comprehensive analysis using NHANES data. *Front Oncol*. 11 de febrero de 2025;15:1541585.
47. Whelan E, Kalliala I, Semertzidou A, Raglan O, Bowden S, Kechagias K, et al. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Umbrella Review of the Literature. *Cancers*. enero de 2022;14(11):2708.

## ANEXOS

### Escala QUADAS-2

QUADAS-2 está estructurado de modo que 4 dominios clave se clasifican cada uno en términos de riesgo de sesgo y la preocupación con respecto a la aplicabilidad a la pregunta de investigación (como se define anteriormente).

cada clave de dominio tiene un conjunto de preguntas de informe para ayudar a emitir juicios sobre el sesgo y aplicabilidad.

#### **DOMINIO 1: SELECCIÓN DE PACIENTE**

##### A. Riesgo de sesgo

Describir los métodos de selección de pacientes:

- ¿Se inscribió una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes? Sí/No/No está claro
- ¿Se evitó un diseño de casos y controles? Sí/No/No está claro
- ¿El estudio evitó exclusiones inapropiadas? Sí/No/No está claro
- ¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?

RIESGO: BAJO/ALTO/NO CLARO

##### B. Preocupaciones respecto de la aplicabilidad

Describa los pacientes incluidos (pruebas previas, presentación, uso previsto de la prueba índice y entorno):

- ¿Existe la preocupación de que los pacientes incluidos no coincidan la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA/ALTA/NO CLARO

#### **DOMINIO 2: PRUEBA(S) DE ÍNDICE**

Si se utilizó más de una prueba índice, complete para cada prueba.

##### A. Riesgo de sesgo.

Describa la prueba índice y cómo se realizó e interpretó:

Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin

- ¿Conocimiento de los resultados del estándar de referencia?  
Sí/No/No está claro

- Si se utilizó un umbral, ¿fue especificado previamente? Sí/No/No está claro
- ¿Podría la realización o interpretación de la prueba índice
- ¿Ha introducido sesgos?

RIESGO: BAJO/ALTO/NO CLARO

#### B. Preocupaciones respecto de la aplicabilidad

- ¿Existe la preocupación de que la prueba índice, su realización o
- ¿La interpretación difiere de la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / POCO CLAR

### **DOMINIO 3: ESTÁNDAR DE REFERENCIA**

#### A. Riesgo de sesgo

Describa el estándar de referencia y cómo se realizó e interpretó:

- ¿Es probable que el estándar de referencia clasifique correctamente el objetivo?
- ¿condición?

Sí/No/No está claro

- ¿Se interpretaron los resultados del estándar de referencia sin conocimiento de los resultados de la prueba índice?

Sí/No/No está claro

- ¿Podría la norma de referencia, su conducta o su
- ¿La interpretación ha introducido sesgos?

RIESGO: BAJO/ALTO/NO CLARO

#### B. Preocupaciones respecto de la aplicabilidad

- ¿Existe la preocupación de que la condición objetivo-definida por el estándar de referencia no coincide con la pregunta de revisión?

PREOCUPACIÓN: BAJA / ALTA / POCO CLARO

### **DOMINIO 4: FLUJO Y TIEMPO**

#### A. Riesgo de sesgo

Describa cualquier paciente que no recibió la(s) prueba(s) índice(s) y/o el estándar de referencia o que

fueron excluidos de la tabla 2x2 (consulte el diagrama de flujo):

Describa el intervalo de tiempo y cualquier intervención entre las pruebas índice y el estándar de referencia:

- ¿Hubo un intervalo apropiado entre las pruebas índice y estándar de referencia?

Sí/No/No está claro

- ¿Todos los pacientes recibieron un estándar de referencia? Sí/No/No está claro
- ¿Recibieron los pacientes el mismo estándar de referencia? Sí/No/No está claro
- ¿Se incluyeron todos los pacientes en el análisis? Sí/No/No está claro
- ¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?

RIESGO: BAJO/ALTO/NO CLARO

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Miriam Verónica Celdo Suña** portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302912795**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

**Azogues, 09 de junio de 2024**



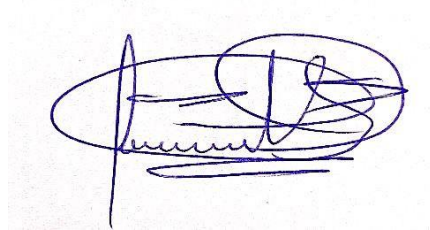
.....  
**Miriam Verónica Celdo Suña**

**C.I. 0302912795**

## **AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL**

**Islenia Fernanda Sarmiento Ríos** portadora de la cédula de ciudadanía N° **1104300171**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Sensibilidad y especificidad de los marcadores tumorales CA-125 versus HE4 en el diagnóstico precoz de cáncer de ovario: revisión sistemática”** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

**Azogues, 09 de junio de 2024**



.....  
**Islenia Fernanda Sarmiento Ríos**

**C.I. 1104300171**