



Universidad  
Nacional  
de Loja

## Universidad Nacional de Loja

Facultad de la Salud Humana

Carrera de Laboratorio Clínico

Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática.

**Trabajo de Integración Curricular  
previo a la obtención del título de  
Licenciada en Laboratorio Clínico**

**Autora:**

Haly Lariza Medina Guamán

**Directora:**

Lic. Gladys Jumbo Chuquimarca, Mgs.

Loja – Ecuador

2024

# Certificado



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Sistema de Información Académico  
Administrativo y Financiero - SIAAF

## CERTIFICADO DE CULMINACIÓN Y APROBACIÓN DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR

Yo, **JUMBO CHUQUIMARCA GLADYS MARGOTH**, director del Trabajo de Integración Curricular denominado **Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática.**, perteneciente al estudiante **HALY LARIZA MEDINA GUAMAN**, con cédula de identidad N° **1900664382**.

### Certifico:

Que luego de haber dirigido el **Trabajo de Integración Curricular**, habiendo realizado una revisión exhaustiva para prevenir y eliminar cualquier forma de plagio, garantizando la debida honestidad académica, se encuentra concluido, aprobado y está en condiciones para ser presentado ante las instancias correspondientes.

Es lo que puedo certificar en honor a la verdad, a fin de que, de así considerarlo pertinente, el/la señor/a docente de la asignatura de **Integración Curricular**, proceda al registro del mismo en el Sistema de Gestión Académico como parte de los requisitos de acreditación de la Unidad de Integración Curricular del mencionado estudiante.

Loja, 2 de Agosto de 2024



Formado electrónicamente por:  
GLADYS MARGOTH  
JUMBO CHUQUIMARCA

F) \_\_\_\_\_  
**DIRECTOR DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN  
CURRICULAR**



Certificado TIC/TT.: UNL-2024-001689

1/1  
*Educamos para Transformar*

## **Autoría**

### **Autoría**

Yo, **Haly Lariza Medina Guamán**, declaro ser la autora del presente Trabajo de Integración Curricular y eximo expresamente a la Universidad Nacional de Loja y a sus representantes jurídicos de posibles reclamos y acciones legales, por el contenido de la misma. Además, acepto y autorizo a la Universidad Nacional de Loja la publicación de mi Trabajo de Integración Curricular en el Repositorio Digital Institucional – Biblioteca Virtual.

**Firma:**



**CI.1900664382**

**Fecha:** 4 de septiembre del dos mil veinticuatro.

**Correo electrónico:** haly.medina@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0992192527

## Carta de autorización

### Carta de autorización

Yo, **Haly Lariza Medina Guamán**, declaro ser autora del Trabajo de Integración Curricular denominado **“Utilidad Clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con Cáncer de Ovario. Revisión sistemática”**, como requisito para optar por el título de Licenciada en Laboratorio Clínico, autorizo al sistema Bibliotecario de la Universidad Nacional de Loja para que, con fines académicos, muestre la reproducción intelectual de la Universidad, a través de la visibilidad de su contenido en el Repositorio Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en el Repositorio Institucional, en las redes de información del país y del exterior con las cuales tenga convenio la Universidad.

La Universidad Nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia del Trabajo de Integración Curricular que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, a los 4 días del mes de septiembre del dos mil veinticuatro.

Firma:



**Autor/a:** Haly Lariza Medina Guamán

**Cédula.**1900664382

**Dirección:** Barrio Celi Roman, calles Eduardo Mora y Pedro Falconi

**Correo electrónico:** haly.medina@unl.edu.ec

**Teléfono:** 0992192527

**Datos complementarios:**

**Directora del Trabajo de Integración Curricular**

Lic. Gladys Jumbo Chuquimarca, Mgs.

## **Dedicatoria**

Primeramente, dedicó el esfuerzo de elaborar este Trabajo de Integración Curricular a Dios, quien me otorgó la oportunidad y la fortaleza para seguir adelante a pesar de las dificultades, permitiéndome culminar con éxito este trabajo.

A mi querida hija Dafnis, con la esperanza de hacerla sentir orgullosa con la culminación de mi carrera universitaria. Ella siempre me brindó amor incondicional, me dio fuerza y fue mi mayor motivación, además de alegrar mis días difíciles con su risa y sus ocurrencias.

A mis padres, hermanas y hermanos, quienes me brindaron amor, paciencia y esfuerzo durante toda mi carrera universitaria, permitiéndome alcanzar mis metas y objetivos. A ellos les dedico la culminación de esta investigación, ya que sin su apoyo incondicional y constante motivación, este logro no hubiera sido posible. Su confianza en mis capacidades y su inquebrantable apoyo fueron fundamentales en cada paso de este camino.

A mis compañeros que desde primer ciclo siempre me brindaron su amistad y apoyo, asimismo, han compartido conmigo experiencias hermosas e inolvidables conmigo. Especialmente a mis mejores amigas Kerly Mendoza, Jessy Seraquive, Dayanara Gómez y Alejandra Robles.

*Haly Lariza Medina Guamán*

## **Agradecimiento**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a Dios por siempre guiarme y llenarme de bendiciones durante mi vida universitaria y por la oportunidad de culminar con mi trabajo de investigación curricular.

A la Universidad Nacional de Loja por darme la oportunidad para crecer académicamente y personalmente. A mi directora, Lic. Gladys Margoth Jumbo Chuquimarca, quien me guio y apoyo constantemente en el desarrollo de esta investigación. Su paciencia y dedicación fueron invaluable; sin ellas, este logro no habría sido posible. Asimismo, agradezco a la Lic. Alicia Villavicencio Obando, mi docente de Integración Curricular, por compartir sus conocimientos y brindarme apoyo crucial para culminar exitosamente mi investigación.

A todos los docentes de la carrera de Laboratorio Clínico de la Universidad Nacional de Loja, quienes compartieron sus conocimientos y experiencias, además por su paciencia y apoyo, que fue esencial para la culminación de esta investigación.

*Haly Lariza Medina Guamán*

## Índice de contenidos

<b>Portada</b> .....	i
<b>Certificado</b> .....	ii
<b>Autoría</b> .....	iii
<b>Carta de autorización</b> .....	iv
<b>Dedicatoria</b> .....	v
<b>Agradecimiento</b> .....	vi
<b>Índice de contenidos</b> .....	vii
<b>Índice de tablas</b> .....	ix
<b>Índice de figuras</b> .....	x
<b>Índice de anexos</b> .....	xi
<b>Lista de abreviaturas</b> .....	xii
<b>1. Título</b> .....	13
<b>2. Resumen</b> .....	14
Abstract .....	15
<b>3. Introducción</b> .....	16
<b>4. Marco Teórico</b> .....	19
4.1 Fisiología del Aparato Reproductor Femenino .....	19
4.2 Anatomía y Fisiología del Ovario .....	20
4.2.1 Anatomía del Ovario.....	20
4.2.2 Fisiología del Ovario.....	20
4.3 Cáncer de Ovario.....	21
4.4 Clasificación del Cáncer de Ovario.....	21
4.4.1 Tumores Epiteliales Ováricos .....	21
4.4.2 Tumores de Células Germinativas .....	22
4.4.3 Tumores del Estroma de los Cordones Sexuales .....	23
4.5 Etapas del Cáncer de Ovario .....	24
4.6 Factores de Riesgo del Cáncer de Ovario .....	26
4.6.1 Edad .....	26
4.6.2 Alteraciones Genéticas Hereditarias .....	26
4.6.3 Factores Relacionados con la Menstruación.....	26
4.6.4 Endometriosis .....	27
4.6.5 Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH).....	27
4.6.6 Nuliparidad .....	27

4.6.7	Sobrepeso u Obesidad.....	28
4.6.8	Consumo de Tabaco.....	28
4.7	Manifestaciones Clínicas.....	28
4.8	Diagnóstico Clínico.....	29
4.9	Biomarcadores Séricos y Marcadores Tumorales en el Cáncer de Ovario .....	29
4.9.1	Antígeno Carbohidrato 125 (CA-125).....	30
4.9.2	Proteína del Epidídimo Humano (HE4).....	30
4.9.3	Proteína 1 Similar a la Quitinasa-3 (YKL-40).....	31
4.9.4	Biomarcador E-cadherina (E-CAD) .....	31
4.9.5	Interleucina 6 (IL6).....	32
4.10	Utilidad Clínica de las Pruebas Diagnósticas.....	32
<b>5.</b>	<b>Metodología .....</b>	<b>35</b>
5.1	Diseño del Estudio .....	35
5.2	Criterios de Elegibilidad.....	35
5.3	Criterios de Inclusión .....	35
5.4	Criterios de Exclusión .....	35
5.5	Fuentes de Información.....	36
5.6	Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio .....	36
5.7	Proceso de Recopilación y Extracción de Datos.....	38
5.8	Lista de Datos.....	38
5.9	Evaluación de Calidad de los Estudios .....	38
5.9.1	Riesgo de Sesgo Entre los Estudios.....	38
5.9.2	Evaluación de la Calidad de la Revisión Sistemática .....	39
5.10	Síntesis de Resultados .....	39
<b>6.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>41</b>
<b>7.</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>51</b>
<b>8.</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>56</b>
<b>9.</b>	<b>Recomendaciones.....</b>	<b>57</b>
<b>10.</b>	<b>Bibliografías .....</b>	<b>58</b>
<b>11.</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>66</b>

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> <i>Principales biomarcadores séricos usados en pacientes con cáncer de ovario. ....</i>	42
<b>Tabla 2.</b> <i>Utilidad clínica de los principales biomarcadores séricos usados en pacientes con cáncer de ovario. ....</i>	46
<b>Tabla 3.</b> <i>Población de mayor riesgo que presenta cáncer de ovario. ....</i>	49

## Índice de figuras

<b>Figura 1.</b> <i>Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma.....</i>	37
<b>Figura 2.</b> <i>Principales biomarcadores séricos utilizados en pacientes con cáncer de ovario.</i>	43
<b>Figura 3.</b> <i>Población de mayor riesgo que presenta cáncer de ovario. ....</i>	50

## Índice de anexos

<b>Anexo 1.</b> <i>Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.</i> ....	66
<b>Anexo 2.</b> <i>Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.</i> .....	69
<b>Anexo 3.</b> <i>Evaluación de la calidad de la revisión sistemática</i> .....	70
<b>Anexo 4.</b> <i>Certificado de pertinencia.</i> .....	71
<b>Anexo 5.</b> <i>Certificado de asignación de directora de tesis.</i> .....	72
<b>Anexo 6.</b> <i>Certificado de traducción del resumen.</i> .....	73

## **Lista de abreviaturas**

CO: cáncer de ovario

COE: cáncer de ovario epitelial

ELISA: ensayo de inmunoadsorción ligado a enzima

ECLIA: inmunoensayo de electroquimioluminiscencia

CA 125: antígeno carbohidrato 125

HE4: proteína del epidídimo humano

IL-6: interleucina 6

E-CAD: cadherina epitelial

YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3

S: sensibilidad

E: especificidad

VPP: valor predictivo positivo

VPN: valor predictivo negativo

JBI: Instituto Joanna Briggs

LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la salud

MeSH: Medical Subject Headings

PICO: P: Population, I: Intervention, C: Comparison, O: Outcome

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

AEEM: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

OMS: Organización Mundial de la Salud

## **1. Título**

Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática

## 2. Resumen

El cáncer de ovario (CO) es una de las principales enfermedades cancerígenas de la mujer con altos índices de mortalidad debido a su diagnóstico tardío. Los biomarcadores séricos desempeñan un papel crucial en el diagnóstico, predicción, seguimiento y evaluación de la respuesta al tratamiento de esta enfermedad. El propósito de este estudio fue analizar los principales biomarcadores, describir su utilidad clínica e identificar la población de mayor riesgo. Para ello, se ha realizado una revisión sistemática utilizando las bases de datos como PubMed, Scopus, Lilacs y Scielo, siguiendo las pautas del sistema Cochrane. Para el cribado se aplicó el método PRISMA, seleccionando publicaciones desde el año 2014. Se han incluido 10 artículos en la revisión sistemática que fueron evaluados con la herramienta JBI, evidenciando un bajo riesgo de sesgo. Los biomarcadores más utilizados son CA 125 y HE4 (80% de los estudios revisados), seguidos por YKL-40, IL-6 y E-CAD. Estos biomarcadores demostraron ser útiles para identificar el subtipo seroso de alto grado del CO, predecir la posibilidad de una cirugía de citorreducción óptima, monitorear la respuesta al tratamiento y diagnosticar recurrencias. La combinación de biomarcadores, especialmente CA 125 y HE4, mostró mayor precisión diagnóstica que su uso individual, donde todos los biomarcadores presentaron niveles de sensibilidad de 52.17% a 93.7%, mientras que la especificidad va de 25.8% a 95.6%. Asimismo, se identificó que las mujeres posmenopáusicas presentaron la mayor incidencia de CO (59.3%), atribuyéndose a factores como cambios hormonales, mutaciones genéticas y antecedentes familiares. En conclusión, los biomarcadores como el CA 125, HE4, YKL-40, IL6 y E-CAD son herramientas complementarias valiosas en el manejo clínico del CO, apoyando el diagnóstico, predicción y seguimiento. Se necesitan más investigaciones, especialmente estudios experimentales, para validar estos hallazgos y explorar combinaciones de biomarcadores que mejoren su precisión diagnóstica y pronóstica.

**Palabras Claves:** cáncer de ovario, biomarcadores séricos, utilidad clínica, posmenopausia.

## Abstract

The ovarian cancer (OC) is one of the leading carcinogen diseases in women, which records a high mortality rate due to its late diagnosis. Serum biomarkers play a critical role in diagnosing, predicting, monitoring and evaluating treatment response to this disease. The purpose of this paper was to analyse major biomarkers, describe their clinical utility and identify populations at highest risk. To this end, it was conducted a systematic review, using databases such as PubMed, Scopus, Lilacs and Scielo, in accordance with the guidelines of the Cochrane system. During the screening process, the PRISMA method was used to select publications dating from 2014. The systematic review includes 10 articles that were assessed using JBI tools, which showed a low risk of bias. The most commonly used biomarkers are CA125 and HE4 (80% of studies reviewed), followed by YKL-40, IL-6 and E-CAD. These biomarkers have proven to be useful for the identification of high serous subtypes of CO, the prediction of a possibility of an optimal fat-reducing surgery, the monitoring of the treatment response and the recurrence diagnose. The combination of biomarkers, especially CA125 and HE4, showed higher diagnostic accuracy than when used separately, where the sensitivity level of all biomarkers indicated 52.17% to 93.7% while the specificity was 25.8% to 95.6%. Postmenopausal women were also found to have the highest incidence of CO (59.3%), due to factors such as hormonal changes, genetic mutations and family history. In conclusion, biomarkers such as CA 125, HE4, YKL 40, IL-6 and E-CAD are valuable complementary tools for clinical CO management, supporting the disease diagnosis, prediction and tracking. Yet more research, especially experimental studies, is needed in order to validate these findings and explore combinations of biomarkers to improve the accuracy of their diagnosis and prediction.

**Key words:** Ovarian cancer, serum biomarkers, clinical utility, post menopause.

### 3. Introducción

El cáncer de ovario se caracteriza por una proliferación descontrolada de células cancerígenas en los tejidos ováricos, dando lugar a la formación de tumores (Araya & Paizano, 2021). La mayoría de los cánceres ováricos (95%) se originan a partir de células epiteliales. Sin embargo, alrededor del 5%, proviene de otros tipos de células ováricas como son las germinales y del estroma (Frére, 2014).

Siegel et al. (2023) señala que el cáncer de ovario a nivel mundial ocupa el octavo lugar de las enfermedades cancerígenas de la mujer, y es el responsable de más fallecimientos que cualquier otro cáncer del sistema reproductor femenino, debido a que el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas, cuando las opciones de tratamiento son limitadas, puesto que los síntomas son inespecíficos en las primeras etapas.

Según las estadísticas proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (2020), el cáncer de ovario registró 313 959 nuevos casos diagnosticados a nivel global en el año 2020, con un número de fallecimientos de 207 252 mujeres. En Latinoamérica, la incidencia del cáncer de ovario es de 9.2% con una tasa de mortalidad de 7.3 por cada 100 000 mujeres (González et al., 2021).

Caballero (2021) nos indica que, en Ecuador, el cáncer de ovario se sitúa en el tercer puesto, después del cáncer de mama y de cuello uterino, dado que cada año en promedio se ha incrementado la incidencia en 1.3 %, y la mortalidad en 2.8 %. En el Hospital Oncológico de SOLCA, Núcleo de Quito, se diagnosticaron y trataron 34 casos de CO durante el año 2020.

Gaona (2014) señala que la inespecificidad de los síntomas obstaculiza el diagnóstico y que manifestaciones como el dolor abdominal, distensión abdominal, poliuria, astenia, molestias en el sistema urinario, así como estreñimiento, generalmente indican un estadio avanzado (3 y 4) de esta patología, y en estas instancias, menos de la mitad de las pacientes sobreviven más de 5 años tras el diagnóstico, con una tasa de supervivencia del 25-30%. Se

contempla un alto riesgo de cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas, dado que la probabilidad de desarrollarlo aumenta con la edad (Tenesaca & Pérez, 2022).

Un diagnóstico y seguimiento oportuno del cáncer de ovario son fundamentales para mejorar el pronóstico y aumentar las tasas de supervivencia en pacientes con esta enfermedad desafiante (Montagnana et al., 2017). En este contexto, los biomarcadores son moléculas generadas por el organismo, y pueden cuantificarse tanto en fluidos corporales como en tejidos, desempeñando un papel crucial. Su análisis permite detectar la presencia de cáncer, identificar posiblemente el órgano afectado, evaluar la extensión del tumor antes del tratamiento, monitorear la respuesta a la terapia y predecir una recurrencia de la enfermedad (Giampaolino et al., 2020).

Actualmente, el CA 125 es un marcador tumoral que se usa para el diagnóstico y seguimiento del CO (Kim et al., 2018). Pero debido a su limitada sensibilidad y especificidad, suele hacerse en conjunto con técnicas imagenológicas, monitoreo de cambios secuenciales en niveles seriado u asociación con otros biomarcadores como el HE4 principalmente (Hermida et al., 2016). El HE4 se sobreexpresa en células cancerosas de ovario y endometrio, además, su nivel sérico no se eleva en procesos ginecológicos benignos, lo que le otorga una mayor especificidad que la del CA-125 en el cáncer de ovario (Rastogi et al., 2016).

Las concentraciones elevadas de biomarcadores como IL-6, YKL-40 y una disminución de la E-CAD pueden sugerir la presencia de cáncer. Sin embargo, este hallazgo no es suficiente para diagnosticar una transformación maligna. Por ello, las mediciones de marcadores tumorales se utilizan como complemento a otras pruebas diagnósticas, como son las pruebas histológicas, ultrasonidos especializados y la evaluación sintomatológica. La combinación de estos enfoques contribuye significativamente a mejorar el diagnóstico y pronóstico del CO (Gómez et al., 2017). Además, monitorear los niveles séricos de los biomarcadores en pacientes bajo seguimiento ayuda a la detección temprana de recurrencias,

ya que la mayoría de las pacientes con CO avanzado experimentarán una recurrencia de la enfermedad a los pocos años del diagnóstico inicial (Steffensen et al., 2016).

Por todo lo expuesto y teniendo presente que el CO es una de las principales enfermedades cancerígenas de la mujer que poseen un alto índice de mortalidad, dado que su diagnóstico se realiza en etapas avanzadas surge la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los principales biomarcadores séricos, su utilidad clínica en pacientes con cáncer de ovario, y cuál es la población de mayor riesgo?. Para dar respuesta a esta interrogante, la presente investigación tiene como objetivos analizar los principales biomarcadores séricos utilizados en pacientes con cáncer de ovario, describir la utilidad clínica de los mismos en estos pacientes, e identificar la población con mayor riesgo que padece esta enfermedad.

Los resultados obtenidos mediante esta revisión sistemática brindarán al personal de salud multidisciplinario una síntesis actualizada sobre el papel fundamental de los biomarcadores séricos en el cáncer de ovario, los cuales son un apoyo para el diagnóstico, la evaluación pronóstica y el tratamiento de esta enfermedad, contribuyendo así a incrementar las tasas de supervivencia en esta población vulnerable. Además, la identificación de los grupos de mayor riesgo posibilitará implementar estrategias de detección temprana y prevención más efectivas.

## **4. Marco Teórico**

### **4.1 Fisiología del Aparato Reproductor Femenino**

El aparato reproductor femenino está compuesto por los ovarios, trompas de Falopio, útero, vagina y genitales externos. El desarrollo de dichos órganos es incompleto durante los primeros diez años de vida, ya en la adolescencia ocurre el desarrollo sexual, que conlleva la aparición de la menarquía, durante todo el periodo reproductivo de la mujer se producen cambios hormonales cíclicos que conforman un ciclo menstrual promedio de 28 días de duración, estos ciclos menstruales cesan aproximadamente al iniciarse la menopausia, momento en el cual los ovarios dejan de producir hormonas sexuales, el útero se atrofia, y se da por finalizado el periodo fértil de la mujer (Morton, 2018).

La producción de hormonas sexuales femeninas se lleva a cabo en los ovarios, entre estas hormonas, se encuentran los estrógenos (estradiol, estrona y estriol) y los gestágenos (como la progesterona) (Hall & Guyton, 2016). Las glándulas como los ovarios, el hipotálamo y la hipófisis son responsables de mantener la circulación de las hormonas sexuales, el hipotálamo segrega la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que estimula a la hipófisis para que libere la hormona folículo estimulante y la hormona luteinizante, estas dos hormonas actúan sobre los ovarios, glándulas productoras de las hormonas sexuales (estrógenos y progesterona) (Fortoul, 2016).

Morton (2018), señala que los estrógenos tienen influencia en el desarrollo de los caracteres sexuales y en la maduración de los órganos reproductivos como los senos, el útero y la vagina. El estradiol dirige el ensanchamiento de la pelvis, el patrón de crecimiento y distribución del vello corporal, así como el inicio de la menstruación durante la pubertad. Por otro lado, la progesterona desempeña un papel fundamental en el desarrollo de las glándulas mamarias y en la preparación del útero para la implantación del óvulo, hay un aumento de sus

niveles a partir del día 14 del ciclo menstrual e induce en el útero cambios importantes para la implantación del óvulo que ha sido fecundado (Fortoul, 2016).

## **4.2 Anatomía y Fisiología del Ovario**

### **4.2.1 Anatomía del Ovario**

Las gónadas femeninas, conocidas como ovarios, son glándulas pares que exhiben una forma y tamaño similar a los de una almendra, su dimensión experimenta variaciones en función a la fase del ciclo reproductor, pero generalmente oscila entre 3 cm de largo por 2 cm de ancho y de 1-2 cm de grosor. Estos órganos se encuentran localizados en la pelvis menor, cerca de la pared abdominal, a ambos lados del útero, suspendidos por el mesoovario, el extremo distal del ovario se conecta con la pared lateral de la pelvis mediante el ligamento suspensorio del ovario y también se fija al útero mediante el ligamento propio del ovario, que se extiende dentro del mesoovario (Tortora & Derrickson, 2010).

### **4.2.2 Fisiología del Ovario**

Los ovarios cumplen funciones fisiológicas como es la producción de ovocitos secundarios y hormonas; progesterona y estrógenos (hormonas sexuales femeninas), inhibina y relaxina, las dos funciones mencionadas están inherentemente vinculadas en el constante y repetitivo proceso de desarrollo folicular, ovulación, así como la formación y disolución del cuerpo lúteo (Mitchell et al., 2017).

El ovario está compuesto por la corteza y la médula ovárica, donde la corteza está compuesta por folículos ováricos rodeados de tejido conectivo denso irregular que contiene fibras colágenas y células estromales, siendo la capa más externa del ovario y su superficie externa está cubierta por epitelio germinativo que es una capa de células del ovario cúbicas simples que es continua con el mesoovario, y la túnica albugínea es una capa blanquecina de tejido conectivo denso e irregular, localizada por debajo del epitelio germinal (Tortora & Derrickson, 2010).

La médula ovárica se encuentra por debajo de la corteza y se diferencia porque presenta un tejido conectivo más laxo con vasos sanguíneos, linfáticos y nervios. En la corteza se encuentran los folículos ováricos, y se consideran la unidad fundamental del ovario, estos contienen el ovocito que eventualmente puede ovular, ser fecundado y formar un embrión, el cuerpo lúteo produce progesterona, estrógenos, relaxina e inhibina hasta que se degenera en un tejido cicatrizal fibroso conocido como cuerpo albicans (Tortora & Derrickson, 2010).

### **4.3 Cáncer de Ovario**

Según Araya & Paizano (2021), el cáncer de ovario es un tumor maligno que se origina en los tejidos de uno o ambos ovarios, y al igual que otros tumores malignos surge debido a las alteraciones genéticas, estas modificaciones provocan un crecimiento descontrolado y una proliferación incontrolada de las células. Se le ha denominado como el asesino silencioso, ya que, los síntomas se manifiestan en etapas avanzadas.

### **4.4 Clasificación del Cáncer de Ovario**

El cáncer de ovario se clasifica en tres tipos, entre los cuales destaca el carcinoma epitelial, tumores de células germinativas y tumores de células estromales, cada uno tiene características y distintos rasgos (American Cancer Society, 2023).

#### **4.4.1 Tumores Epiteliales Ováricos**

Este tipo histológico abarca de un 80 - 90 % de los tumores, llegando a ser el cáncer de ovario más común. Los tumores epiteliales de la superficie del ovario se originan en la capa más externa de la superficie ovárica y se clasifican como benignos cuando no presentan una proliferación celular excesiva ni invasión; como tumores borderline, también denominados tumores de bajo potencial de malignidad, si hay una proliferación celular excesiva, pero sin invasión; y como malignos cuando muestran un comportamiento invasivo. Así mismo, presenta una elevada mortalidad, debido a que los síntomas son inespecíficos y, por tanto, el diagnóstico de la mayoría de las pacientes ocurre cuando la enfermedad ya está avanzada. Estos

tumores epiteliales presentan diversos subtipos, como los serosos, de células claras, mucinosos y endometrioides (Aust & Pils, 2014).

**4.4.1.1 Tumores Serosos.** El carcinoma seroso de ovario es el subtipo más prevalente entre los distintos tipos de cáncer de ovario, y se presenta en dos formas; como carcinoma seroso de bajo grado (LGSC), que constituye el 10% de cada tumor de este subtipo, y como carcinoma seroso de alto grado (HGSC), que representa el 90% de los tumores serosos. El LGSC se caracteriza por una mínima atipia nuclear, raramente presenta mitosis, y los defectos moleculares son escasos, en contraste, el HGSC exhibe una atipia nuclear más pronunciada, mayor incidencia de mitosis y mayor presencia de defectos moleculares (González, 2020).

**4.4.1.2 Tumores de Células Claras.** Solamente el 5% de los carcinomas ováricos pertenecen al tipo de cáncer de ovario de células claras, una variante menos frecuente. Estos carcinomas se distinguen por presentar aclaramiento celular, adoptar un patrón de crecimiento quístico y seguir un desarrollo característico en forma de uña, tanto desde el punto de vista histológico como patológico (Aust & Pils, 2014).

**4.4.1.3 Tumores Endometrioides.** Representa el 10% de los cánceres de ovario y están formados por células que se asemejan a las que revisten la capa interna del útero, conocida como endometrio (Aust & Pils, 2014).

**4.4.1.4 Carcinoma Mucinoso.** Comprende el 2,4% de los cánceres de los COE. Se clasifican en tipos expansivos e infiltrantes, sus características moleculares incluyen la mutación KRAS en el 50% y la amplificación de HER2 en el 18% de los pacientes (Matsuo et al., 2019).

#### **4.4.2 Tumores de Células Germinativas**

Los tumores de células germinativas son tumores que parecen derivar de las células primordiales del ovario. Estos tumores constituyen del 10-20 % de todos los casos de cáncer de ovario, se originan en las células reproductoras femeninas, conocidas como "óvulos". En

cuanto a la tasa de supervivencia, aproximadamente el 90 % de las pacientes diagnosticadas con estos tumores logran sobrevivir al menos cinco años después del diagnóstico (Frère, 2014).

**4.4.2.1 Tumores de Células Germinales Primitivas.** Los disgerminomas, que tienden a presentarse bilateralmente en un 10-15% de los casos, están contemplados. También abarca los tumores del saco vitelino, denominados también tumores de senos endodérmicos (Torres, 2014).

**4.4.2.2 Teratoma Bifásico o Trifásico.** Los teratomas son los tumores más comunes de las células germinales, estos se originan a partir de dos o más capas de células germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo. Se dividen en tumores maduros (quísticos o sólidos) que contienen tejidos bien diferenciados, o tumores inmaduros, cuando comprenden estructuras embrionarias e inmaduras (Cabezas et al., 2017).

**4.4.2.3 Teratoma Monodérmico y Tumores Somáticos.** Se encuentra asociados con quistes dermoides (carcinoides, grupo tiroideo, melanocítico, tumores del neuroepitelio, carcinomas, sarcomas, entre otros) (Torres, 2014).

#### **4.4.3 Tumores del Estroma de los Cordones Sexuales**

Constituyen alrededor del 8 % de todos los cánceres de ovario y se desarrollan a partir de células que sostienen los ovarios, pueden ser benignos o cancerosos, siendo el tipo más frecuente el tumor de las células de la granulosa (Frère, 2014).

**4.4.3.1 Tumores de Células Granulosas.** Constituye un conjunto de neoplasias que se originan en los tejidos estromales de los cordones sexuales, y se caracteriza por su bajo potencial de malignidad, presentan recurrencias tardías. De acuerdo a su presentación clínica y características histológicas, hay 2 subtipos como son la forma adulta y juvenil, primero, el subtipo adulto representa el 95% de los casos, con una edad comprendida entre 50 y 54 años, mientras, que el subtipo juvenil un 5% debuta antes de la pubertad típicamente en menores de 30 años (Carrillo et al., 2016).

**4.4.3.2 Tecomas.** Son tumores sólidos usualmente unilaterales, con superficie lisa, bien encapsulados y de tamaño variable, representan menos del 1% de las neoplasias ováricas, presentándose antes de los 30 años solo en el 10% de los casos. Su potencial de malignidad es bajo, entre el 3 y 5%, menor que en otros tumores de ovario (Herrera, 2015).

**4.4.3.3 Tumores de Células de Sertoli-Leydig.** Entre las neoplasias de ovario la incidencia de este tipo oscila entre menos del 0,5% y el 1%. Es el tumor que se presenta en más de la mitad de las mujeres jóvenes afectadas, quienes experimentan síntomas hormonales como características masculinizantes, ausencia de menstruación o ciclos menstruales irregulares (Muñoz et al., 2021).

## **4.5 Etapas del Cáncer de Ovario**

El estadio constituye una modalidad convencional para describir el cáncer, permitiendo a los médicos colaborar en la planificación de los tratamientos más adecuados. Según el sistema de estadificación FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics).

Según Prat & FIGO Committee on Gynecologic Oncology (2015) clasifican el estadio el cáncer de ovario de la siguiente manera:

Estadio I: El cáncer se localiza exclusivamente en los ovarios.

- Estadio IA: El cáncer está presente solo en un ovario o una trompa de Falopio, sin afectación en la superficie ni en la cavidad abdominal.
- Estadio IB: El cáncer afecta ambos ovarios o trompas de Falopio, sin evidencia en la superficie ni en lavados ni fluido peritoneal.
- Estadio IC: El cáncer se encuentra en uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, con una de las siguientes situaciones:

Estadio IC1: El tumor se rompe quirúrgicamente durante la extirpación, conocido como derrame quirúrgico intraoperatorio.

Estadio IC2: Antes de la cirugía, se rompe la pared tumoral o hay cáncer en la superficie de ovario o trompa de Falopio.

Estadio IC3: Se detectan células cancerosas en la acumulación de líquido en la cavidad abdominal (ascitis) o en muestras de fluido peritoneal durante la cirugía

Estadio II: El cáncer afecta uno o ambos ovarios o trompas de Falopio y se ha extendido debajo de la pelvis o es un cáncer peritoneal.

- Estadio IIA: El cáncer se ha extendido al útero, las trompas de Falopio o los ovarios.
- Estadio IIB: El cáncer se ha diseminado a otros tejidos de la pelvis.

Estadio III: El cáncer compromete uno o ambos ovarios o trompas de Falopio, o es un cáncer peritoneal. Se ha extendido al peritoneo fuera de la pelvis o a los ganglios linfáticos retroperitoneales detrás del abdomen.

- Estadio IIIA1: El cáncer se ha extendido a los ganglios linfáticos retroperitoneales en la parte posterior del abdomen, pero no a las superficies peritoneales.

Estadio IIIA1(i): Las metástasis miden 10 milímetros o menos.

Estadio IIIA1(ii): Las metástasis miden más de 10 milímetros.

- Estadio IIIA2: El cáncer se ha diseminado microscópicamente de la pelvis al abdomen, con o sin afectación de los ganglios linfáticos retroperitoneales.
- Estadio IIIB: El cáncer es visible más allá de la pelvis hasta el abdomen y mide 2 centímetros o menos, con o sin diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales
- Estadio IIIC: El cáncer es visible más allá de la pelvis hasta el abdomen y mide más de 2 cm, con o sin diseminación a los ganglios linfáticos retroperitoneales.

Estadio IV: El cáncer se ha diseminado a órganos fuera del área abdominal.

- Estadio IVA: El cáncer se ha diseminado al líquido que rodea los pulmones.
- Estadio IVB: El cáncer se ha diseminado al hígado, bazo u órganos más allá del abdomen, incluyendo ganglios linfáticos en la ingle y fuera de la cavidad abdominal.

## **4.6 Factores de Riesgo del Cáncer de Ovario**

### **4.6.1 Edad**

El cáncer de ovario es una enfermedad relacionada con la edad, por ello, se ha llegado a considerar uno de los factores internos que hacen tener una predisposición a este cáncer, y el riesgo de padecer este cáncer aumenta con la edad, debido a que refleja que el 80 % de casos de cáncer de ovario se presenta en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, aumentando la incidencia con cada década de la vida, y con un pico de incidencia que ocurre a los 60 años o más. Sin embargo, también es posible desarrollar esta enfermedad a una edad más temprana, las mujeres mayores reciben un tratamiento menos agresivo en comparación con las mujeres más jóvenes con cáncer de ovario y, por ende, la supervivencia es menor en este grupo (Novoa, 2014).

### **4.6.2 Alteraciones Genéticas Hereditarias**

Un pequeño porcentaje de casos de cáncer de ovario se atribuye a alteraciones genéticas hereditarias, siendo el síndrome de cáncer hereditario de mama y ovario una condición que aumenta la probabilidad de desarrollar cáncer de ovario, esta predisposición se debe a la presencia de mutaciones en los genes BRCA1 o BRCA2, por ello, aquellas con mutaciones en BRCA1 tienen un riesgo entre 20% y 40% para cáncer de ovario a lo largo de su vida. Mientras que las mujeres con mutación en BRCA2 presentan un riesgo entre 10% y 20% de riesgo para el cáncer de ovario. En cuanto al riesgo acumulado promedio a los 70 años de edad, las portadoras de mutación en BRCA1 tienen un 40% de riesgo para cáncer de ovario (Ferris et al., 2023).

### **4.6.3 Factores Relacionados con la Menstruación**

Un estudio realizado por Momenimovahed y colaboradores (2019) señalan que una relación inversamente proporcional entre los ciclos de ovulación y el riesgo de padecer cáncer de ovario. En este estudio, aquellas mujeres que no habían tenido un ciclo de ovulación durante

8 años presentaron una reducción de 4 veces en su riesgo de desarrollar esta enfermedad. Por ello, los autores concluyen que la "ovulación incesante" entendida como la ovulación sin interrupciones podría contribuir a la incidencia del cáncer de ovario, dado que daña repetidamente el epitelio de los ovarios.

#### **4.6.4 Endometriosis**

Un estudio realizado por Bruna et al. (2021) demostraron que la endometriosis incrementa el riesgo de cáncer epitelial de ovario (COE) entre 1.73 y 3.11 veces, con variaciones según el tipo histológico y los antecedentes reproductivos. Un metaanálisis reciente identificó mayor riesgo de COE en mujeres diagnosticadas con endometriosis después de los 45 años, en posmenopáusicas, nulíparas, con endometriomas mayores a 9 centímetros al momento del diagnóstico (Ferris et al., 2023).

#### **4.6.5 Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)**

La terapia hormonal oral con estrógenos se asocia con un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer de ovario en mujeres que no se han sometido previamente a una histerectomía. Así mismo, diversos estudios indican que el uso prolongado (10 años o más) de terapias hormonales que contienen estrógenos se correlaciona con una mayor incidencia de cáncer de ovario. En un estudio analítico de casos y controles se evidenció que, si bien la terapia hormonal con solo estrógenos aumenta el riesgo de padecer cáncer de ovario, no parece tener un efecto significativo en la supervivencia de las pacientes (Momenimovahed et al., 2019)

#### **4.6.6 Nuliparidad**

El riesgo de cáncer de ovario se incrementa en mujeres que no han tenido hijos o han enfrentado dificultades para concebir. En relación al aspecto del embarazo, se ha observado que aquellas mujeres que experimentan su primer parto a término antes de los 26 años, a diferencia de aquellas que lo experimentan después de los 35 años o que nunca llegan a experimentarlo, presentan una probabilidad significativamente menor de desarrollar cáncer de

ovario, de hecho, las probabilidades de padecer este tipo de cáncer disminuyen con cada embarazo completo, llegando incluso a una reducción de hasta la mitad del riesgo en mujeres que han tenido varios partos (Ferris et al., 2023).

#### **4.6.7 *Sobrepeso u Obesidad***

La obesidad ha sido vinculada con un incremento en la probabilidad de desarrollar varios tipos de cáncer. La información actual acerca de la relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de ovario presenta cierta ambigüedad, es probable que las mujeres con obesidad tengan una mayor propensión a desarrollar cáncer de ovario, aunque no necesariamente los tipos más agresivos, como los cánceres serosos de alto grado (Ali et al., 2023).

#### **4.6.8 *Consumo de Tabaco***

El consumo de cigarrillos se ha identificado con el cáncer de ovario de tipo mucinoso, pero no para ninguno otro, debido a que posee poca relevancia en esta enfermedad (Bruna et al., 2021).

### **4.7 Manifestaciones Clínicas**

En la mayoría de los casos, aproximadamente en un 70% el cáncer de ovario se manifiesta en etapas avanzadas, debido a la ubicación anatómica de los ovarios, que tienden a no mostrar síntomas hasta que se forma una masa pélvica considerable o hay diseminación peritoneal o ascitis. En las fases tempranas, las pacientes suelen permanecer asintomáticas, y el diagnóstico de este cáncer suele ser un descubrimiento fortuito durante una exploración ginecológica de rutina (Moncayo, 2019).

Moncayo y colaboradores (2020) mencionan que inicialmente la sintomatología suele presentarse como; molestias abdominales inespecíficas, distensión abdominal, ya sea debido a la presencia de grandes masas o a la ascitis, náuseas y molestias en el sistema urinario, saciedad precoz acompañada de pérdida de peso, así como estreñimiento en el caso de diseminación a nivel intestinal.

#### **4.8 Diagnóstico Clínico**

La supervivencia del cáncer de ovario está relacionada directamente con la etapa en el momento del diagnóstico, por ello, el diagnóstico del cáncer de ovario es un proceso integral que combina diversos métodos para obtener una evaluación precisa, iniciando con una evaluación clínica que incluye la revisión de la historia médica de la paciente, análisis de síntomas y un examen físico detallado, donde la exploración ginecológica cumple un papel crucial, permitiendo detectar posibles anomalías en los ovarios (Olivares et al., 2020).

Cortés et al. (2020) mencionan que el tamizaje con el uso de marcadores tumorales (principalmente el antígeno carbohidrato 125), estudios de imagen, como ultrasonido transvaginal o una estrategia multimodal pueden aportar al diagnóstico de este cáncer en un estadio temprano.

Así mismo, otros biomarcadores como la proteína del epidídimo humano, IL-6, entre otros, son evaluados mediante un análisis de sangre para obtener información adicional sobre la presencia de esta patología. Sin embargo, la confirmación definitiva generalmente se obtiene mediante procedimientos invasivos, como la biopsia, siendo este enfoque integral y multidisciplinario facilitando un diagnóstico fiable, y permitiendo establecer un tratamiento adecuado a la paciente (Mendieta et al., 2020).

#### **4.9 Biomarcadores Séricos y Marcadores Tumorales en el Cáncer de Ovario**

Los marcadores tumorales, también denominados biomarcadores, son moléculas generadas tanto por células cancerosas como normales, produciéndose como respuesta a cambios cuantitativos o cualitativos asociados con el desarrollo de un cáncer o en ocasiones, con ciertas patologías benignas, pueden ser cuantificados mediante métodos bioquímicos en los líquidos corporales; estos marcadores desempeñan un rol importante, ya que, contribuyen a la evaluación de la probabilidad de progresión de la enfermedad o de procesos patológicos, monitoreo, seguimiento del tratamiento y la detección temprana de una recidiva (Matsas et al.,

2023).

#### **4.9.1 Antígeno Carbohidrato 125 (CA-125)**

El antígeno CA-125 es una glicoproteína codificada por el gen MUC16, se utiliza como biomarcador de procesos inflamatorios y tumorales, en tejidos derivados del epitelio celómico encontrándose con un valor elevado en el cáncer epitelial de ovario (Bottoni & Scatena, 2015).

Atallah et al. (2021) mencionan que el antígeno CA 125 se encuentra elevado en aproximadamente un 90% de las mujeres con cáncer epitelial ovárico avanzado, donde los niveles del CA 125 se correlaciona de manera oportuna con el volumen tumoral y estadio. No obstante, este marcador no tiene alta sensibilidad en la detección precoz en los estadios I y II de la patología y su especificidad se ve afectada porque se puede elevar en otros desórdenes ginecológicos como la endometriosis y la miomatosis. Por consiguiente, el CA 125 presenta una sensibilidad limitada para el diagnóstico de malignidad (Dochez et al., 2019), requiriendo su interpretación conjunta con una ecografía pélvica (Tenesaca & Pérez, 2022).

El CA 125 tiene relevancia clínica como biomarcador en el cáncer de ovario, siendo útil para el diagnóstico, la predicción de resultados en cirugía citorreductora, la monitorización del tratamiento y la detección de recurrencias (Bottoni & Scatena, 2015). Este biomarcador se puede medir en una muestra de suero sanguíneo mediante el método ELISA, inmunoanálisis de Quimioluminiscencia y radioinmunoensayo (RIA) (Tenesaca & Pérez, 2022).

#### **4.9.2 Proteína del Epidídimo Humano (HE4)**

La Proteína del epidídimo humano es una glicoproteína sintetizada por el gen WFDC 2, y se ha estudiado principalmente en el contexto del cáncer de ovario epitelial, ya que, niveles elevados de este marcador pueden ser indicativos de la presencia de este tipo de cáncer (Kumarasamy & Kaur, 2022). Existe una correlación entre el tipo histológico y la concentración sérica de HE4 con concentraciones más altas en el cáncer de ovario seroso y con

concentraciones más bajas en pacientes con carcinomas ováricos mucinosos (Sölétormos et al., 2016).

La utilidad clínica de este biomarcador se acentúa en la detección temprana, la predicción de los resultados de la cirugía citorrreductora, monitoreo y seguimiento del tratamiento, así como en el diagnóstico de recurrencia de esta patología (Kumarasamy & Kaur, 2022). Al igual que el CA 125, el HE4 en combinación con otros marcadores tumorales y pruebas clínicas puede proporcionar información más precisa (Hermida et al., 2016).

La técnica de análisis más utilizada para medir los niveles séricos de HE4 es el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima (ELISA) (Tenesaca & Pérez, 2022).

#### **4.9.3 *Proteína 1 Similar a la Quitinasa-3 (YKL-40)***

La YKL-40 es una proteína sérica que se eleva en enfermedades inflamatorias y neoplásicas. Su elevación se asocia con mayor riesgo de cáncer colorrectal y mayor proliferación en tejidos de cáncer de ovario (Kahramanoğlu et al., 2018).

Es considerado un biomarcador eficaz para el diagnóstico del CO, debido a que ayuda a distinguir un tumor maligno de un benigno, además de servir como predictor de la cirugía citorrreductora (Chudezka et al., 2014). De igual forma que el HE4, se analiza los niveles séricos mediante el método de Elisa (Deveci et al., 2019).

#### **4.9.4 *Biomarcador E-cadherina (E-CAD)***

Este biomarcador es una molécula de adhesión celular que desempeña un papel crucial en la unión entre células epiteliales. En el cáncer de ovario, se ha observado que la pérdida o disminución de la expresión de E-CAD está asociada con un fenotipo más agresivo y una mayor capacidad invasiva y metastásica del tumor (Han et al., 2018).

E-cadherina es un buen marcador para diferenciar entre tumores ováricos en etapa avanzada y temprana. Además, permite diferenciar los tumores serosos, que es el tipo histológico más frecuente y agresivo del CO (Rosso et al., 2017). Por otro lado, los métodos

de detección de E-cadherina en suero sanguíneo incluyen principalmente los inmunoensayos como ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) y Western blot (Rosso et al., 2017).

#### **4.9.5 Interleucina 6 (IL6)**

La interleucina 6 (IL-6) es una citocina proinflamatoria implicada en una variedad de procesos fisiológicos y patológicos, incluido el cáncer. En el cáncer de ovario, se ha observado que los niveles de IL-6 pueden estar elevados en comparación con individuos sanos. Se cree que la IL-6 desempeña un papel en la progresión tumoral al promover la proliferación celular, la angiogénesis, la invasión y la metástasis, así como al suprimir la respuesta inmune antitumoral (Han et al., 2018).

Tiene un papel importante como biomarcador siendo útil para identificar el subtipo seroso de alto grado del CO, así mismo, como predictor de la resecabilidad tumoral. Los niveles séricos se miden mediante una muestra sanguínea con el método inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Muhammad et al., 2023).

#### **4.10 Utilidad Clínica de las Pruebas Diagnósticas**

Las pruebas diagnósticas desempeñan un papel fundamental en la evaluación del estado de salud de un paciente, permitiendo determinar de manera precisa la presencia o ausencia de una enfermedad. Esta información es esencial para la toma de decisiones clínicas orientadas a brindar el tratamiento más adecuado y favorecer el bienestar del paciente.

En la práctica médica, la selección de pruebas diagnósticas específicas o la combinación de varias de ellas debe sustentarse en evidencia científica sólida, obtenida a través de estudios rigurosos diseñados para evaluar la eficacia de estas herramientas de diagnósticas (Vizcaíno, 2017). La utilidad de las pruebas diagnósticas se describe combinadas en términos de sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) (Bravo & Cruz, 2015).

- **Sensibilidad (S):** Representa la capacidad de la prueba para detectar correctamente a las personas que tienen la enfermedad o condición. Se calcula como:

$$S = a/(a+c)$$

Donde: "a" es el número de verdaderos positivos (personas enfermas que dieron positivo en la prueba) y "c" es el número de falsos negativos (personas enfermas que dieron negativo).

- **Especificidad (E):** Representa la capacidad de la prueba para identificar correctamente a las personas que no tienen la enfermedad o condición. Se calcula como:

$$E = d/(b+d)$$

Donde: "d" es el número de verdaderos negativos (personas sanas que dieron negativo) y "b" es el número de falsos positivos (personas sanas que dieron positivo).

- **Valor Predictivo Positivo (VPP):** Indica la probabilidad de que una persona realmente tenga la enfermedad cuando la prueba da un resultado positivo. Se calcula como:

$$VPP = a/(a+b)$$

Donde: "a" es el número de verdaderos positivos y "b" es el número de falsos positivos.

- **Valor Predictivo Negativo (VPN):** probabilidad de que un individuo que resulta negativo no tenga la enfermedad (Bravo & Cruz, 2015). Se calcula mediante la fórmula:

$$VPN = d/(c+d)$$

Donde: "d" representa el número de individuos sanos correctamente identificados como negativos, y (c+d) representa el total de individuos que obtuvieron un resultado negativo.

Tomando en consideración estos parámetros, se puede clasificar el desempeño de una prueba diagnóstica en diferentes categorías: excelente (95% o más), buena (80%-94%), regular

(50%-79%) y mala (menos del 50%) (Vizcaíno, 2017). Esta clasificación permite evaluar de manera integral la utilidad clínica de una prueba diagnóstica y orientar su uso adecuado en la práctica médica.

## 5. Metodología

### 5.1 Diseño del Estudio

El presente estudio se basa en una revisión sistemática de la literatura.

### 5.2 Criterios de Elegibilidad

Para el desarrollo de la presente investigación sistemática se consideró las siguientes pautas del sistema Cochrane (Quispe et al., 2021). En la cual los criterios de elegibilidad se realizaron mediante el formato PICO (P. Population, I. Intervention, C. Comparison, O. Outcome) sobre la pregunta de investigación planteada, quedando de la siguiente manera:

**Población:** Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario.

**Intervención:** No aplica

**Comparación:** No aplica

**Resultados:** Utilidad clínica de los biomarcadores séricos usados en pacientes con cáncer de ovario.

### 5.3 Criterios de Inclusión

- Artículos publicados desde el 2014.
- Artículos científicos disponibles en revistas indexadas en inglés y español.
- Publicaciones orientadas a los biomarcadores séricos del cáncer de ovario.
- Estudios que proporcionen información adecuada para dar cumplimiento a los objetivos establecidos.
- Artículos disponibles en texto completo y libre acceso.
- Estudios de corte transversal, revisiones sistemáticas y/o metaanálisis.

### 5.4 Criterios de Exclusión

- Se omitirá la literatura gris.

## 5.5 Fuentes de Información

Para recopilar la información necesaria, se llevó a cabo una búsqueda en las bases de datos como PubMed, Scopus, Lilacs y Scielo; y se limitó la búsqueda de información publicada a partir del año 2014. No se consideró literatura gris para esta revisión.

## 5.6 Estrategias de Búsqueda y Selección de Estudio

Para la identificación y búsqueda de información de la presente revisión sistemática, se aplicó el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and MetaAnalysis) (Selçuk, 2019). Con respecto a la estrategia de búsqueda se utilizaron los términos MeSH (Medical Subject Headings), “Cancer, Ovarian”, “Population at Risk”; estos fueron asociados a través del operador booleano AND (Fernández et al., 2016). Las combinaciones de la búsqueda fueron:

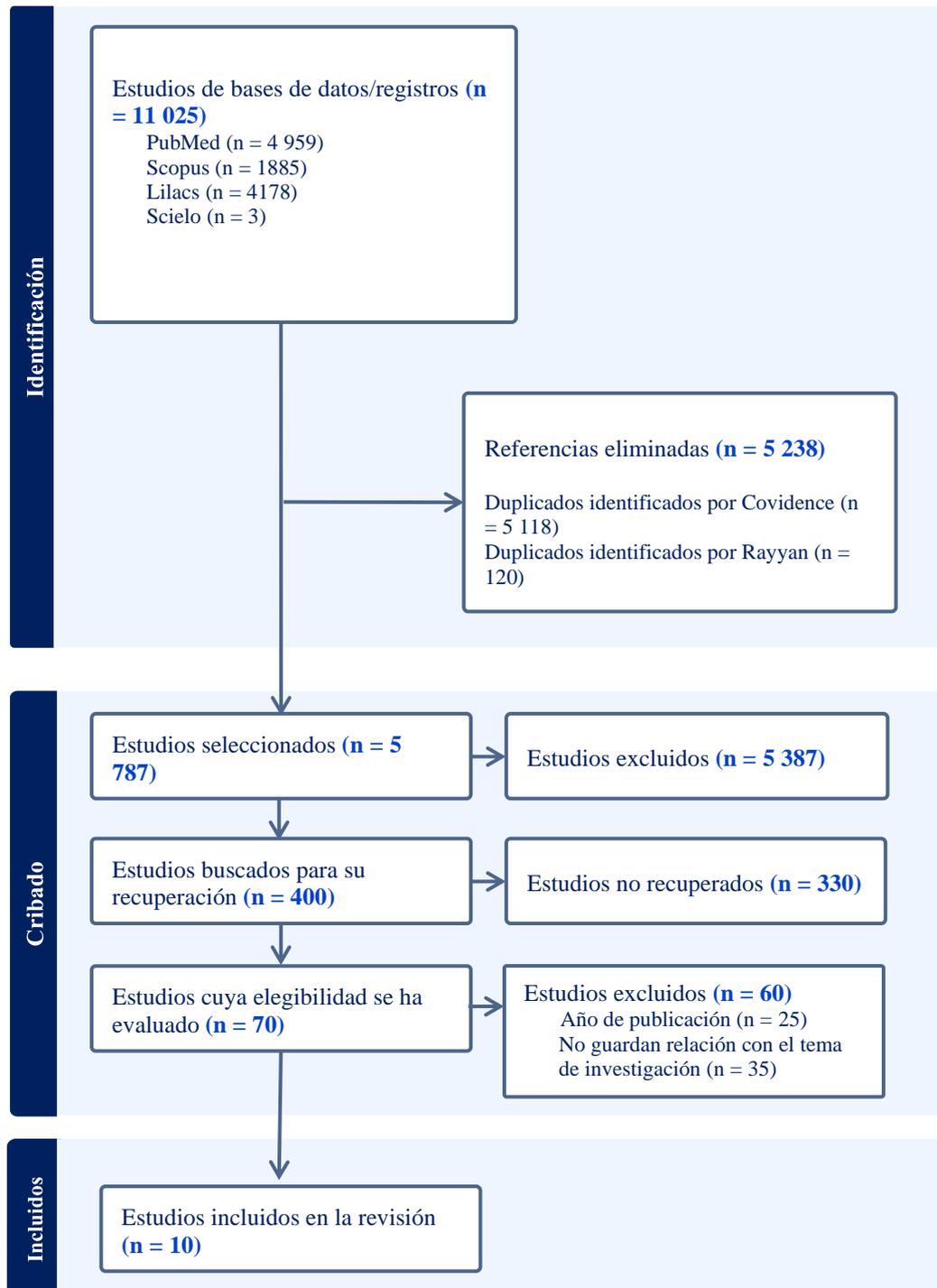
- Serum Biomarkers AND (Cancer, Ovarian)
- Serum Biomarkers AND Utility clinic AND (Cancer, Ovarian)
- Serum Biomarkers AND (Cancer, Ovarian) AND (Population at Risk)

Para esta revisión sistemática se seleccionó artículos publicados desde el 2014 hasta la actualidad en idioma inglés y español.

Se obtuvo un total de 11025 estudios mediante la búsqueda en las bases de datos electrónicas (PubMed: 4959, Scopus: 1885, Lilacs: 4178 y Scielo:3), llevando a cabo un cribado inicial mediante las herramientas Covidence (Fernández et al., 2020), con la finalidad de eliminar automáticamente los artículos duplicados, y Rayyan (Harrison et al., 2020) para la eliminación de duplicados restantes de forma manual y la ejecución de las demás etapas de cribado. Luego de depurar y excluir los artículos duplicados, se determinaron 5787 artículos. Posteriormente, se recuperó un total de 400 artículos relevantes que se seleccionaron en base al título y/o resumen; después, se obtuvo un total de 70 estudios a texto completo que se analizaron para la elegibilidad. Tras examinar los artículos completos, 60 se excluyeron debido

a que no cumplieron los criterios de inclusión; por último, los artículos restantes (n = 10) fueron seleccionados para esta revisión sistemática (**Figura 1**).

**Figura 1.** *Flujograma de búsqueda y selección de los estudios según modelo de Prisma.*



*Nota.* Esta figura ilustra las etapas secuenciales involucradas en el proceso de selección de artículos durante la elaboración de una revisión sistemática.

**Fuente.** Adaptada de Pardal & Pardal (2020).

## **5.7 Proceso de Recopilación y Extracción de Datos**

Con el listado final de los estudios seleccionados, se procedió a extraer la información más relevante encontrada en los mismos, elaborando una tabla de extracción de datos (**Anexo 1**), en donde se registraron las características de cada artículo como: título, autor, año, población de estudio, metodología, DOI/URL, esto permitió recopilar la información sistematizada para su análisis posterior. De los 10 artículos seleccionados para esta revisión, 9 artículos fueron estudios analíticos transversales y 1 de casos y controles. Asimismo, 9 fueron publicados en el idioma inglés y uno en español. El tamaño de la muestra de los estudios varió entre un mínimo de 30 y máximo de 152 pacientes con cáncer de ovario.

El 40% (n=4) de los estudios fueron publicados en el año 2016, un 20 % (n=2) en el 2014, el mismo porcentaje de estudios fueron publicados en el 2018, mientras que los estudios publicados en el 2019 y 2022 corresponden al 10% (n=1) cada uno, del total de los estudios seleccionados. El intervalo de edad de la población estudiada fue entre 19 a 87 años, todas las mujeres tenían diagnóstico de cáncer de ovario.

## **5.8 Lista de Datos**

En la presente revisión sistemática las variables consideradas en cada uno de los artículos seleccionados para responder a los objetivos planteados fueron identificar los principales biomarcadores séricos, la utilidad clínica de estos en pacientes con cáncer de ovario y la población de riesgo que presenta esta patología.

## **5.9 Evaluación de Calidad de los Estudios**

### **5.9.1 Riesgo de Sesgo Entre los Estudios**

Se realizó una evaluación exhaustiva de la calidad de los diez estudios incluidos en esta revisión sistemática a través de la herramienta JBI que consiste en un checklist con el formato de preguntas cerradas según el tipo de estudio a evaluar, cuyas opciones de respuesta son: Sí, No, Confuso y No aplicable, de esta manera se valora la calidad metodológica y de reporte de

los estudios (Munn et al., 2023). Donde, según el porcentaje “sí” en la lista de verificación se determinó el riesgo de sesgo, de tal manera que un estudio con  $\geq 70\%$  de las respuestas calificaron sí, moderado si 50-69% y alto si  $< 50\%$  (Munn et al., 2023). La evaluación individual de calidad se detallará en el (**Anexo 2**), se contó el número de sí de las preguntas de cada publicación y se dividió para el número total de preguntas y multiplicando por 100, de esta forma, se obtuvo el porcentaje de sesgo. De los 10 artículos incluidos en esta revisión sistemática; todos obtuvieron una calificación de riesgo bajo, lo que indica un rigor metodológico adecuado y una fiabilidad en sus resultados, los artículos fueron evaluados en un panel de preguntas según el tipo de estudio correspondiente de cada uno, dentro de ellos se encontraron siete artículos analíticos transversales y dos de estudios de casos y controles.

### **5.9.2 Evaluación de la Calidad de la Revisión Sistemática**

La presente revisión sistemática fue minuciosamente evaluada en cuanto a la calidad y presencia de sesgo. En general, se observó un bajo sesgo (70,37 %) en la realización de esta revisión (**Anexo 3**), lo cual indica que se siguieron de manera ideal las pautas en la declaración PRISMA (Publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis), ya que, un porcentaje mayor o igual al 70% indica un riesgo bajo, 50% al 69% un sesgo moderado y menor al 50% un sesgo alto. Estas pautas son aceptadas intencionalmente y son consideradas estándares de excelencia en la realización de revisiones sistemáticas (Ge et al., 2014). Al usar estas directrices de forma precisa, se asegura la transparencia, reproducibilidad y objetividad de los resultados obtenidos (Ge, 2014). En consecuencia, esta revisión sistemática, se llevó a cabo de manera adecuada y confiable, garantizando la validez y robustez de los hallazgos.

### **5.10 Síntesis de Resultados**

Los artículos seleccionados se presentaron en tablas de acuerdo a las variables estudiadas que se identificaron durante la revisión sistemática, analizando los principales

biomarcadores séricos del cáncer de ovario, describiendo la utilidad de los mismos, e identificando la población de mayor riesgo que presenta esta patología.

## 6. Resultados

Tras un análisis detallado de todos los artículos seleccionados para esta revisión sistemática, se recopilaron datos esenciales que contribuirán a responder la pregunta de investigación y dar cumplimiento a los objetivos planteados. La interpretación de esta información se realizó mediante una tabla de extracción de datos que incluyó aspectos como autores, año de publicación, tipo de estudio, metodología y resultados. Esta tabla fue fundamental para organizar y recolectar la información relevante de manera sistemática y relacionada con el tema de investigación.

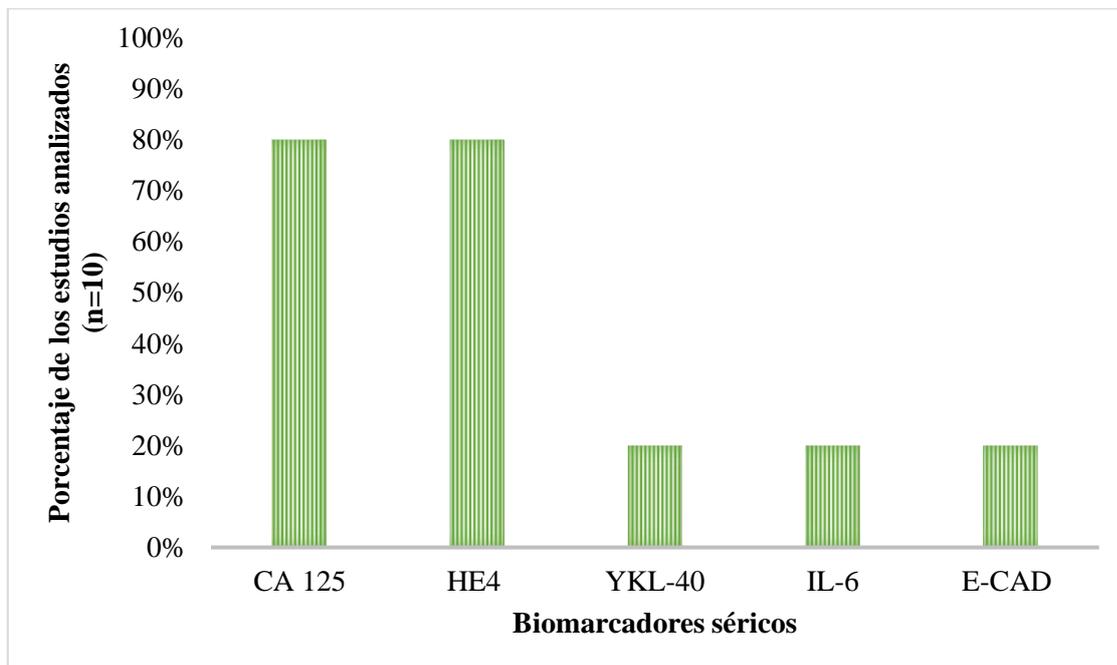
En cuanto al análisis de los principales biomarcadores séricos utilizados en pacientes con cáncer de ovario, todos los estudios incluidos aportaron información para alcanzar el primer objetivo de esta investigación, como se detalla en la **Tabla 1**. Es importante destacar que 8 estudios (80%) analizaron los biomarcadores tanto el CA 125 como el HE4. Mientras que, solo dos estudios (20 %) analizaron al YKL-40, IL-6 y E-CAD, como se observa en la **Figura 2**. Cabe mencionar que, algunos estudios evalúan los biomarcadores tanto de manera individual como en paneles combinados.

**Tabla 1.** Principales biomarcadores séricos usados en pacientes con cáncer de ovario.

Nº	Autor/es	Año de Publicación	Biomarcador analizado
1	Chudecka et al	2014	CA 125 HE4 YKL-40
2	Treviño et al.	2014	CA 125
3	Steffensen et al	2016	HE4
4	Yang et al	2016	CA 125
5	Pelissier et al.	2016	CA 125 HE4
6	Innao et al.	2016	CA 125 HE4
7	Han et al	2018	CA 125 HE4 E-CAD IL-6
8	Chen et al.	2018	HE4 CA 125
9	Lakshmanan et al	2019	HE4
10	Samborski et al	2022	CA 125 HE4

*Nota.* CA 125: antígeno carbohidrato 125, HE4: proteína del epidídimo humano, IL-6: interleucina 6, E-CAD: E-cadherina, YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3.

**Figura 2.** Principales biomarcadores séricos utilizados en pacientes con cáncer de ovario.



*Nota.* Se analizaron un total de 10 artículos, en el cual en 8 artículos analizaron al CA 125 y HE4. Mientras que en un solo artículo al YKL-40, IL-6 y E-CAD. Cabe resaltar que, un mismo artículo se analizaron más de un biomarcador.

CA 125: antígeno carbohidrato 125, HE4: proteína epididimal humana 4, IL-6: interleucina 6, E-CAD: E-cadherina, YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3.

Con respecto al segundo objetivo los hallazgos de los diez estudios contribuyeron para describir la utilidad clínica de los principales biomarcadores séricos utilizados en pacientes con cáncer de ovario. Los resultados revelaron que dichos biomarcadores exhibieron niveles buenos de sensibilidad (S) y especificidad (E), demostrando su utilidad como pruebas complementarias para la identificación del cáncer de ovario del subtipo seroso, la predicción de cirugía citorreducción óptima, para el monitoreo de pacientes con CO y el diagnóstico de recidivas de esta enfermedad.

Todos los autores reportaron valores de sensibilidad y especificidad. La S de los biomarcadores varía entre 52,17% y 93,7%, mientras que la E tiene un rango de 25,8% a 95,6%, como se detalla en la **Tabla 2**. Según Vizcaíno (2017), valores de sensibilidad y especificidad superiores al 50% se consideran de utilidad regular, mientras que valores superiores al 80% se consideran de buena utilidad. En este contexto, se puede inferir que los biomarcadores poseen una utilidad de regular a buena. No obstante, se observó un valor inferior al 50% lo que nos indica que el biomarcador no es muy útil. Aunque, al analizarlos en combinación con otros biomarcadores aumentan el grado de S y E.

Además, cabe mencionar que cada uno de los estudios refiere enfoques diferentes con respecto a cada biomarcador utilizado y, por ende, su variación en la utilidad clínica. Primero, diversos estudios han evaluado la utilidad de biomarcadores para predecir la posibilidad de una citorreducción óptima en pacientes con CO. Chudecka et al. (2014) señalan que el CA 125, HE4 e YKL-40 son biomarcadores útiles para este propósito, con los siguientes puntos de corte: CA 125 (<345 mUI/ml), HE4 (<218,43 pmol/L) y YKL-40 (<140,9 ng/ml). Por su parte, Pelissier et al. (2014) sugiere que el análisis conjunto de CA 125 y HE4 ofrece mayor precisión predictiva, que cuando se analizan individualmente. Asimismo, Treviño et al. (2014) que analizo exclusivamente al CA 125, dedujo que el nivel preoperatorio del CA-125  $\leq$  655 U/mL es un buen predictor de cirugía citorreductora óptima en pacientes con CO.

Segundo, Han et al. (2019) destacaron que el panel de biomarcadores compuesto por CA125, HE4, E-CAD e IL-6 son útiles para la identificación de un subtipo de CO como es el seroso de alto grado.

En cuanto al diagnóstico de recidivas del cáncer de ovario, varios estudios han evaluado la utilidad de diferentes biomarcadores. Steffensen et al. (2016) y Lakshmanan et al. (2019) enfatizaron la eficacia del HE4 para detectar recurrencias durante el seguimiento quimioterapéutico. De manera similar, Innao et al. (2016) y Chen et al. (2018) concluyeron que tanto el CA 125 como el HE4 son biomarcadores efectivos en la identificación de recurrencias. Además, Yang et al. (2016) corroboró la misma utilidad diagnóstica del CA 125. Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar tanto el HE4 como el CA 125 en el monitoreo postratamiento de pacientes con cáncer de ovario, para la detección temprana de recidivas.

Finalmente, Samborski y colaboradores (2022) evaluaron la combinación del CA 125 y HE4, señalando que son útiles para el monitoreo del tratamiento de pacientes con COE.

**Tabla 2.** Utilidad clínica de los principales biomarcadores séricos usados en pacientes con cáncer de ovario.

N°	Autor/es	Año	Biomarcadores séricos	Utilidad clínica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
1	Chudecka et al.	2014	CA 125 HE4 YKL-40	Son biomarcadores que ayudan a predecir la posibilidad de una citorreducción óptima en pacientes con CO con un punto de corte: CA 125 (345 mUI/ml), HE4 (218,43 pmol/L) y YKL-40 (140,9 ng/ml).	83,3 86,6 75	75 91,3 83,3
2	Treviño et al.	2014	CA 125	El nivel preoperatorio del CA-125 $\leq$ 655 U/mL, es útil para predecir la citorreducción óptima en pacientes con CO.	92,6	50
3	Steffensen et al.	2016	HE4	Es un biomarcador útil para diagnosticar la recurrencia del CO.	90	25,8
4	Yang et al	2016	CA 125	Útil para diagnosticar una recurrencia del cáncer de ovario epitelial.	67,39	86,79
5	Pelissier et al.	2016	CA 125 HE4 HE4 + CA 125	Son biomarcadores que ayudan a predecir la citorreducción óptima en pacientes con CO considerando los siguientes puntos de corte: CA125 $\leq$ 75 UI/ml y HE4 $\leq$ 252 pmol/L.	81,3 93,3 93,7	85,7 50 92,3
6	Innao et al.	2016	CA 125 HE4	Apoyan al diagnóstico de una recurrencia del cáncer de ovario epitelial.	52,17 91,3	95,6 87,5
7	Han et al.	2018	Panel (CA125, HE4, E-CAD e IL-6)	El panel de biomarcadores apoya a la detección del cáncer de ovario seroso de alto grado.	84,2	95,7
8	Chen et al.	2018	HE4 CA 125	Útiles para el diagnóstico de recurrencia del cáncer epitelial de ovario.	87,57 75,32	92,4 87,84
9	Lakshmanan et al.	2019	HE4	Es de ayuda para el diagnóstico del cáncer de ovario recidiva.	85,3	91,5

10	Samborski et al.	2022	CA 125 + HE4	La combinación de los 2 biomarcadores es de gran utilidad para monitorear el tratamiento de los pacientes con COE.	88,8	70,5
----	------------------	------	--------------	--	------	------

---

*Nota.* CA 125: antígeno carbohidrato 125, HE4: proteína del epidídimo humano 4, IL-6: interleucina 6, E-CAD: cadherina epitelial, YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3, COE: cáncer de ovario epitelial; CO: cáncer de ovario.

La **Tabla 3** muestra los diferentes casos de cáncer de ovario en diferentes poblaciones, según los 5 estudios seleccionados para este objetivo. Los resultados de la presente investigación revelan una prevalencia significativa de cáncer de ovario en mujeres posmenopáusicas, como se ilustra en la **Figura 3**. En contraste, se observó una incidencia menor en mujeres que atraviesan la etapa de la menopausia.

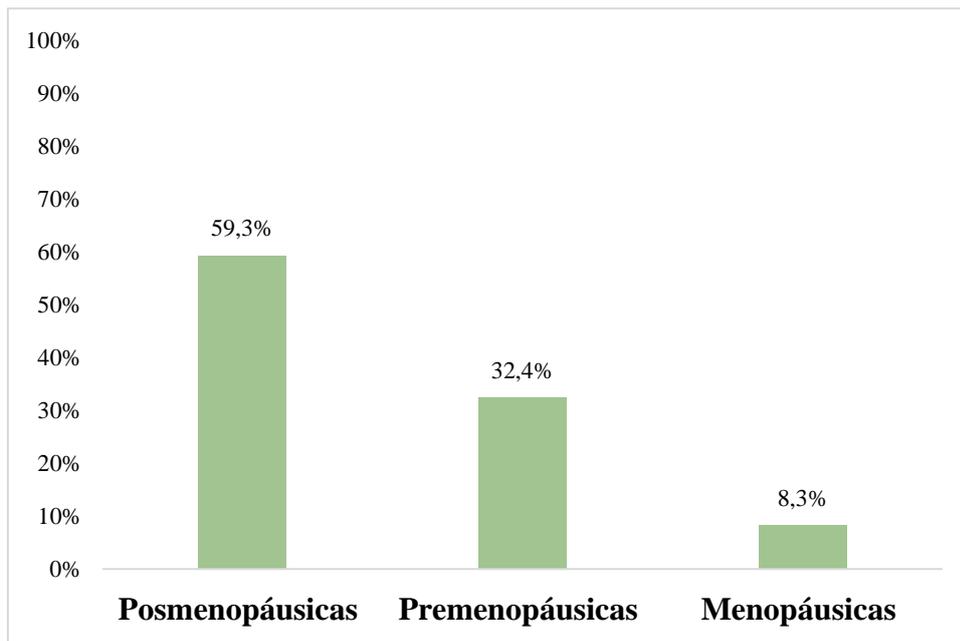
Es importante contextualizar estos hallazgos considerando los parámetros establecidos por organizaciones de salud reconocidas. Donde, la Organización Mundial de la Salud (2022) define la menopausia como un proceso que típicamente ocurre entre los 45 y 55 años de edad, con una media de 51 años. Complementariamente, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (2020) indica que la premenopausia suele iniciarse alrededor de los 40 años, mientras que la posmenopausia generalmente se presenta después de los 55 años.

**Tabla 3.** Población de mayor riesgo que presenta cáncer de ovario.

N°	Autor/es	Año	Población de riesgo	%
1	Chudecka et al.	2014	Premenopáusicas (n=12)	21,4
			Posmenopáusicas (n=44)	78,6
2	Steffensen et al.	2016	Posmenopáusicas (n=45)	51,14
3	Pelissier et al.	2016	Posmenopáusicas (n=3)	10
			Menopáusicas (n=27)	90
4	Innao et al.	2016	Premenopáusicas (n=13)	27,65
			Posmenopáusicas (n=34)	72,34
5	Lakshmanan et al.	2019	Premenopáusicas (n=81)	54,4
			Posmenopáusicas (n=68)	45,6

*Nota.* Según la AEEM la premenopausia suele comenzar alrededor de los 40 años, mientras que la posmenopausia se presenta después de los 55 años. Por su parte, la OMS establece que la menopausia ocurre entre 45-55 años. Además, la Organización Mundial de la Salud (2023) clasifica los grupos etarios en: jóvenes (entre 18 y 65 años), edad media (de 66 a 79 años) y ancianos (de 80 a 99 años).

**Figura 3.** *Población de mayor riesgo que presenta cáncer de ovario.*



## 7. Discusión

Hoy en día se ha observado una evolución de los biomarcadores del cáncer de ovario (CO), y se ha dedicado un importante esfuerzo de investigación al desarrollo de pruebas mínimamente invasivas, sensibles y específicas que combinen múltiples biomarcadores séricos con o sin tomografías computarizadas (Han et al., 2018). Esta revisión sistemática reveló que los biomarcadores séricos son herramientas cruciales en el manejo clínico de pacientes con CO, apoyando a la identificación de un subtipo del CO como es el seroso de alto grado, detectando recurrencias, prediciendo la cirugía citorreductora óptima y monitoreando la respuesta al tratamiento. Tomando en consideración que se debe realizar conjuntamente con las imágenes computarizadas y la biopsia (Rastogi et al., 2016).

Todos los estudios revisados nos permitieron analizar cuáles son los biomarcadores de mayor utilidad en los pacientes con CO, principalmente se encuentra el CA 125 y HE4, seguido del YKL-40, IL-6 y E-CAD. La importancia de estos se destaca por su fácil detección mediante una muestra de suero sanguíneo, siendo eficiente en términos de tiempo (Steffensen et al., 2016). Además de ser un método no invasivo y económico en comparación con otras técnicas diagnósticas más complejas, como las imágenes computarizadas o la biopsia (Zhang et al., 2022) (Dochez et al., 2019). Esta característica no sólo facilita el diagnóstico inicial, sino que también permite un seguimiento eficiente y accesible de la progresión de la enfermedad (Chudecka et al., 2014).

Así mismo, los diferentes biomarcadores séricos utilizados en pacientes con CO, presentaron distintos grados de S y E los cuales pueden brindar un acercamiento a la utilidad clínica de cada uno. El CA 125 es el biomarcador más utilizado en la evaluación de neoplasias malignas de ovario (Rastogi et al., 2016). Este antígeno, presente en la superficie celular de los tumores ováricos, se eleva en aproximadamente el 80% de las pacientes con CO. Sin embargo,

su aumento no es exclusivo del CO, ya que se observa en otras neoplasias malignas y condiciones benignas (Treviño et al., 2014) (Kim et al., 2018).

La evaluación del CA 125 se ha incorporado al seguimiento de pacientes en remisión para detectar recurrencias y optimizar tratamientos. Además, junto con HE4 y YKL-40, es útil para predecir la posibilidad de una citorreducción óptima en pacientes con CO. Estudios muestran que el análisis conjunto de CA 125 y HE4 ofrece mayor precisión predictiva (E: 93,7% y S: 92,3%) que el CA 125 solo (S: 92.6% y E:50%) (Pelissier et al., 2014) (Treviño et al., 2014). Estas diferencias sugieren que un enfoque multiparamétrico podría ser más efectivo. Persiste la controversia sobre la capacidad predictiva y el umbral óptimo de estos marcadores, indicando la necesidad de más investigación para establecer un consenso en la práctica clínica.

Los hallazgos recientes respaldan nuestros resultados, Muhammad et al. (2023) subrayan la relevancia de evaluar marcadores tumorales como CA 125, HE4 e IL-6 para predecir el éxito de la cirugía de citorreducción. Complementariamente, Feng et al. (2020) identifican la edad y los niveles séricos preoperatorios de CA 125 y HE4 como predictores no invasivos para lograr una citorreducción quirúrgica primaria óptima en casos avanzados de CO.

El YKL-40, involucrado en la degradación de la matriz extracelular y la angiogénesis, ha mostrado niveles elevados en pacientes con CO y otros tipos de cáncer. Estudios recientes revelan su efectividad para distinguir entre tumores ováricos malignos y benignos (S: 80%, E: 70%), y sugieren su potencial para predecir recurrencias (Kahramanoğlu et al., 2018). Sin embargo, se requieren más investigaciones para confirmar estas aplicaciones prometedoras.

El HE4 se expresa normalmente en tejidos epiteliales reproductivos, como los ovarios, pero su sobreexpresión es característica del cáncer de ovario, convirtiéndolo en un marcador prometedor para diagnóstico, pronóstico y seguimiento (Dochez et al., 2019) (Zhang et al., 2022).

En esta investigación, los estudios de Lakshmanan et al. (2019) y Steffensen et al. (2016) se centraron exclusivamente en el HE4 para detectar recidivas del cáncer de ovario. Concluyeron que la medición periódica de HE4 durante la remisión es una herramienta eficaz para identificar recurrencias. Mientras que Guo et al. (2022) reportaron resultados similares, pero con una especificidad notablemente superior (90%) del HE4. Esta diferencia podría atribuirse a su muestra más pequeña y a la predominancia de pacientes en etapas avanzadas, en comparación con los otros estudios incluidos en esta revisión sistemática. De manera similar, Innao et al. (2016) y Chen et al. (2018) indicaron que tanto el CA 125 como el HE4 son biomarcadores efectivos en la identificación de recurrencias. Además, Yang et al. (2016) corroboró la utilidad diagnóstica. Sin embargo, Behnamfar et al. (2023), Kim et al. (2018), Fujiwara et al. (2015), menciona que el CA 125 y HE4 son biomarcadores que apoyan al diagnóstico temprano del cáncer de ovario conjuntamente con el examen físico y el examen patológico.

Por su parte, la IL-6 es una citocina proinflamatoria del microambiente tumoral, se produce en respuesta a otras citocinas como el TNF- $\alpha$  en el cáncer de ovario (Muhammad et al., 2023). Esta interleucina promueve la proliferación, migración y angiogénesis de células endoteliales, eventos cruciales en el desarrollo del cáncer (Gopinathan et al., 2015) y (Han et al., 2018). Mientras que Rosso et al. (2017) menciona que la mutación de E-CAD se asocia con la progresión y la invasividad del cáncer de ovario, por ello, se han considerado como biomarcadores del CO cuando se los analiza conjuntamente con el CA125 y HE4 (Han et al., 2018).

Estudios recientes demuestran que la combinación de CA 125, HE4, IL-6 y E-CAD mejora significativamente la sensibilidad (84,2%) y especificidad (95,7%) en el diagnóstico del cáncer de ovario seroso, superando el rendimiento del CA 125 por sí solo (S: 79%, E:

82,6%) (Han et al., 2018). Aunque estos hallazgos son prometedores, la escasez de estudios sobre IL-6 y E-CAD sugiere la necesidad de más investigación para validar su utilidad diagnóstica en este contexto.

Además, la combinación de CA 125 y HE4 ha demostrado ser valiosa para el monitoreo de pacientes con cáncer de ovario. Samborski et al. (2022) evaluaron específicamente esta combinación para este propósito. Potenza et al. (2020) corrobora estos hallazgos, destacando que los niveles séricos de HE4 y CA125 son indicadores confiables de recurrencia del cáncer ovárico y se han utilizado en la clínica durante muchos años.

Basándose en los resultados de esta investigación, se determinó que la población de mayor incidencia que presentaron CO son las mujeres en la etapa posmenopáusica con un 59,3%, seguido de la etapa premenopáusica y menopáusica.

Momenimovahed et al. (2019) señalan que el CO es una enfermedad relacionada con la edad, presentándose principalmente en la etapa posmenopáusica. Su incidencia es más alta en mujeres mayores de 65 años, y en este contexto, la edad avanzada se correlaciona con un estadio más desarrollado y una menor tasa de supervivencia. Bruna et al. (2021) explica que, tras la menopausia, la disminución de estrógenos y el aumento de gonadotropinas pueden favorecer el crecimiento de células cancerosas ováricas.

Ali et al. (2023) confirman que el 75% de los casos de cáncer de ovario se diagnostican en la etapa posmenopáusica, con una edad media de diagnóstico entre 60 y 65 años en la mayoría de los países. No obstante, Caballero (2021) informa que esta enfermedad puede manifestarse a cualquier edad, aunque su incidencia es mayor en mujeres de 50 a 60 años, debido a que las mutaciones genéticas heredadas, como BRCA1 y BRCA2, aumentan el riesgo independientemente de la edad. En este contexto, Temkin et al. (2019) subrayan la predisposición genética como el factor de riesgo más determinante. La American Cancer

Society (2020) señala que, para las mujeres portadoras de una mutación BRCA1, el riesgo de desarrollar cáncer de ovario a lo largo de su vida se sitúa entre el 35% y el 70%, mientras que para las mujeres con mutaciones BRCA2, el riesgo ha sido estimado entre 10% y 30%.

Por tanto, las mujeres posmenopáusicas y de mayor edad constituyen la población de mayor riesgo en presentar CO debido a factores hormonales, mutaciones genéticas y antecedentes familiares. Sin embargo, es notable que el grupo de mujeres jóvenes fue significativamente superior en los estudios, sugiriendo que una distribución más equitativa podría haber arrojado resultados diferentes en la proporción de mujeres de edad avanzada con cáncer de ovario.

Con base en lo antes mencionado, los biomarcadores séricos CA 125 y HE4, junto con YKL 40, IL 6 y E-CAD, son herramientas complementarias para identificar el subtipo de CO seroso, diagnosticar recidivas, predicción quirúrgica y monitoreo de pacientes con CO. Sin dejar de lado, que las pacientes que mayormente presentaron CO son las mujeres en la etapa posmenopáusicas.

### **Limitaciones**

Esta investigación sistemática enfrentó limitaciones significativas. El número reducido de estudios incluidos refleja la dificultad inherente en realizar investigaciones de seguimiento y diagnóstico de recidivas, en comparación con estudios de cribado o diagnóstico temprano. Además, la escasez de investigaciones enfocadas en pacientes ya diagnosticados con cáncer de ovario, dado el énfasis predominante en población con masas pélvicas y sospecha de la patología. Por último, el periodo en el que se realizó esta revisión sistemática fue corto. No obstante, a pesar de estas restricciones, en este estudio se logró recopilar información valiosa para evaluar la utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario.

## 8. Conclusiones

- Los principales biomarcadores séricos más utilizados en pacientes con cáncer de ovario son el CA 125 y HE4 (80%), y en menor medida se encuentra el YKL-40, IL-6, E-CAD (20%).
- Los estudios analizados demuestran la utilidad clínica significativa de los principales biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario, principalmente CA 125 y HE4, así como YKL-40, E-CAD e IL-6. Estos marcadores han mostrado ser de apoyo para la identificación del subtipo seroso de alto grado, la predicción de citorreducción quirúrgica óptima, el monitoreo durante el tratamiento y el diagnóstico de recidivas. La combinación de biomarcadores, particularmente CA 125 y HE4, ofrece mayor precisión diagnóstica y predictiva que su uso individual. Aunque estos biomarcadores son herramientas valiosas, su eficacia puede variar según el contexto clínico específico, por lo que se recomienda su uso como pruebas complementarias dentro de un enfoque diagnóstico y de seguimiento integral.
- La población más afectada por el cáncer ovárico son las mujeres en la etapa de la posmenopausia con un 59,3%.

## **9. Recomendaciones**

- Se recomienda la realización de estudios experimentales que validen los hallazgos observados con respecto a los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Permitiendo una evaluación más rigurosa de la utilidad clínica de los biomarcadores séricos.
- Se sugiere investigar combinaciones específicas de biomarcadores para determinar si pueden proporcionar un alto grado de S y E en comparación con el uso de biomarcadores individuales, dado que la combinación de múltiples biomarcadores podría mejorar significativamente la exactitud diagnóstica y pronóstica.

## 10. Bibliografías

- Ali, A., Al-Ani, O., & Al-Ani, F. (2023). Epidemiology and risk factors for ovarian cancer. *Przegląd d Menopauzalny = Menopause Review*, 22(2), 93. <https://doi.org/10.5114/PM.2023.128661>
- American Cancer Society. (2020). *Factores de riesgo para el cáncer de ovario*. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-ovario/causasriesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- American Cancer Society. (2023). *Cancer Facts & Figures 2023*. American Cancer Society. <https://n9.cl/4q1tth>
- Araya, A., & Paizano, G. (2021). Cáncer de ovario. *Revista Médica Sinergia*, 6(7), 690. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i7.690>
- Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. (2020). *Manual básico de Menopausia*. International marketing & communication, S.A. ISBN: 978-84-7867742-9
- Atallah, G., Abd Aziz, N., Teik, C., Shafiee, M., & Kampan, N. (2021). New Predictive Biomarkers for Ovarian Cancer. *Diagnostics 2021, Vol. 11, Page 465, 11(3)*, 465. <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS11030465>
- Aust, S., & Pils, D. (2014). Epithelial ovarian cancer - more data, more questions? *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 164(21-22), 479-486. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10354-014-0323-8>
- Behnamfar, F., Zafarbakhsh, A., & Ahmadian, N. (2023). Are ROMA and HE4 More Accurate than CA-125, in Predicting of Ovarian Epithelial Carcinoma? *Adv Biomed Res*, 12, 156. [https://doi.org/10.4103/abr.abr\\_264\\_22](https://doi.org/10.4103/abr.abr_264_22)
- Bottoni, P., & Scatena, R. (2015). The Role of CA 125 as Tumor Marker: Biochemical and Clinical Aspects. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 867, 229-244. [https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0\\_14](https://doi.org/10.1007/978-94-017-7215-0_14)
- Bravo, S., & Cruz, J. (2015). Estudios de exactitud diagnóstica: Herramientas para su Interpretación. *Revista chilena de radiología*, 21(4), 158-164. <https://doi.org/10.4067/S0717-93082015000400007>
- Bruna, I., Martínez, L., López, B., Maestre, R., & Valdrés, A. (2021). Cáncer de ovario: Principales factores de riesgo. *Revista Sanitaria de Investigación*, 2(5), 175. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8067442>
- Caballero, H. (2021). Sociedad de lucha contra el cáncer, SOLCA núcleo de Quito. *Boletín epidemiológico*, 1, 2-4. <https://acortar.link/6gJF9U>
- Cabezas, M., Rodríguez, E., Rodríguez, I., Márquez, F., Cabezas, M., Rodríguez, E., Rodríguez, I., & Márquez, F. (2017). Teratoma ovárico maduro e inmaduro, a

propósito de un caso. *Ginecología y obstetricia de México*, 85(5), 331-337.  
[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017000500331&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017000500331&lng=es&nrm=iso&tlng=es)

Carrillo, A., Flores, D., Aguilar, J., & Garcia, J. (2016). Tumor de células de la granulosa tipo juvenil. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 15(2), 93-97.  
<https://doi.org/10.1016/J.GAMO.2016.03.006>

Chen, L., Yang, X., Abasi, X., Shapaer, G., Aizimu, A., Zhang, S., Wan, Y., Kamaer, X., Tuerxun, T., Abula, R., & Zhang, Q. (2018). The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer. *JBUON*, 23(2), 428-432.

Chudecka-Głaz, A., Cymbaluk-Płoska, A., Menkiszak, J., Sompolska-Rzechuła, A., Tołoczko-Grabarek, A., & Rzepka-Górska, I. (2014). Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, 7(1), 62.  
<https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-62>

Cortés, A., Ibáñez, M., Hernández, A., & García, M. (2020). Cáncer de Ovario: Tamizaje y diagnóstico imagenológico. *Medicina Legal de Costa Rica*, 37(1), 54-61.  
[http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152020000100054&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100054&lng=en&tlng=es)

Deveci, B., Serdar, B., Kemik, P., Keskin, H., Yildirim, N., Özdemir, N., Erkmén, T., Koyuncuoğlu, M., Terek, M., & Saygili, U. (2019). CA125, YKL-40, HE-4 and mesothelin: A new serum biomarker combination in discrimination of benign and malign epithelial ovarian tumor. *Turkish Journal of Biochemistry*, 44(4), 438-451.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1515/tjb-2019-0038>

Dochez, V., Caillon, H., Vaucel, E., Dimet, J., Winer, N., & Ducarme, G. (2019). Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *Journal of ovarian research*, 12(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0503-7>

Fernández, H., King, K., Enríquez, C., Fernández, H., King, K., & Enríquez, C. (2020). Revisiones Sistemáticas Exploratorias como metodología para la síntesis del conocimiento científico. *Enfermería universitaria*, 17(1), 87-94.  
<https://doi.org/10.22201/ENEO.23958421E.2020.1.697>

Ferris, J., Morgan, D., Tseng, A., Terry, M., Ottman, R., Hur, C., Wright, J., & Genkinger, J. (2023). Risk factors for developing both primary breast and primary ovarian cancer: A systematic review. *Critical reviews in oncology/hematology*, 190.  
<https://doi.org/10.1016/J.CRITREVONC.2023.104081>

Fortoul, T. (2016). Histología y biología celular. En M. B. Pérez (Ed.), *Histología y biología celular*. McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.  
<https://isbn.cloud/9786071514080/histologia-y-biologia-celular/>

- Frère, M. (2014). Clasificación histopatológica de los tumores ováricos. *GinecologíaObstetricia*, 50(3), 1-24. [https://doi.org/10.1016/S1283-081X\(14\)68443-5](https://doi.org/10.1016/S1283-081X(14)68443-5)
- Fujiwara, H., Suzuki, M., Takeshima, N., Takizawa, K., Kimura, E., Nakanishi, T., Yamada, K., Takano, H., Sasaki, H., Koyama, K., & Ochiai, K. (2015). Evaluation of human epididymis protein 4 (HE4) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as diagnostic tools of type I and type II epithelial ovarian cancer in Japanese women. *Tumour Biol*, 36(2), 1045-1053. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-27387>
- Gaona, R. (2014). El cáncer de ovario, el asalto del homicida invisible. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 57(1), 24-30. [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S002617422014000100004](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002617422014000100004)
- Ge, L., Wang, J. C., Li, J. L., Liang, L., An, N., Shi, X. T., Liu, Y. C., & Tian, J. (2014). The Assessment of the Quality of Reporting of Systematic Reviews/Meta-Analyses in Diagnostic Tests Published by Authors in China. *PLOS ONE*, 9(1), e85908. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0085908>
- Giampaolino, P., Foreste, V., Della Corte, L., Di Filippo, C., Iorio, G., & Bifulco, G. (2020). Role of biomarkers for early detection of ovarian cancer recurrence. *Gland Surgery*, 9(4), 1102. <https://doi.org/10.21037/GS-20-544>
- Gómez, F., Gordon, S., & Tena, S. (2017). Comparación del comportamiento sérico de HE4 y CA125 como marcadores tumorales de cáncer epitelial ovárico. Análisis de doce casos clínicos. *Revista de la OFIL*, 27(1), 23-29.
- González, H., Arian, R., Yera, M., Santana, S., Padrón, L., & Heredia, B. (2021). Caracterización clínico-epidemiológica del cáncer de ovario Clinicalepidemiological Characterization of Ovarian Cancer. *Revista Finlay*. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1071>
- González, M. (2020). Carcinoma seroso de ovario. Serie de 14 casos y revisión de la bibliografía. *Ginecología y obstetricia de México*, 88(7), 442-449. <https://doi.org/10.24245/GOM.V88I7.3208>
- Gopinathan, G., Milagre, C., Pearce, O. M. T., Reynolds, L. E., Hodivala-Dilke, K., Leinster, D. A., Zhong, H., Hollingsworth, R. E., Thompson, R., Whiteford, J. R., & Balkwill, F. (2015). Interleukin-6 stimulates defective angiogenesis. *Cancer research*, 75(15), 3098. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-1227>
- Guo, Y., Zhu, Y., & Ma, P. (2022). *To Cite This Article: Yi Guo, Ying-xing Zhu and Ping Ma. HE4 Levels for Detecting Recurrence in Ovarian Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. 4, 2020-2028.* <https://doi.org/10.34297/AJBSR.2020.08.001289>
- Hall, J., & Guyton, A. (2016). *Guyton y Hall: Tratado de fisiología Médica* (13.<sup>a</sup> ed.).

Elsevier. ISBN: 978-84-9113-954-6

- Han, C., Bellone, S., Siegel, E., Altwerger, G., Menderes, G., Bonazzoli, E., Egawa, T., Pettinella, F., Bianchi, A., Riccio, F., Zammataro, L., Yadav, G., Marto, J., Penet, M., Levine, D., Drapkin, R., Patel, A., Litkouhi, B., Ratner, E., ... Santin, A. (2018). A novel multiple biomarker panel for the early detection of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*, *149*(3), 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.050>
- Harrison, H., Griffin, S., Kuhn, I., & Usher, J. (2020). Software tools to support title and abstract screening for systematic reviews in healthcare: an evaluation. *BMC Medical Research Methodology*, *20*(1), 2-9. <https://doi.org/10.1186/S12874-020-0897-3>
- Hermida, I., Sánchez, E., Nerín, C., Cordero, R., Mora, I., & Pinar, J. (2016). Marcadores Tumorales. *Revista Clínica de Medicina de Familia*, *9*(1), 31-42. [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699695X2016000100006&lng=es&tlng=es](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699695X2016000100006&lng=es&tlng=es).
- Herrera, A. (2015). Tecoma del Ovario. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, *2*(3), 290-302. <https://doi.org/https://doi.org/10.31403/rpgo.v2i1124>
- Innao, P., Pothisuwan, M., & Pengsa, P. (2016). Does human epididymis protein 4 (HE4) have a role in prediction of recurrent epithelial ovarian cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *17*(9), 4483-4486. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2016.17.9.4483>
- Kahramanoğlu, İ., Tokgözoğlu, N., Turan, H., Şal, V., Şimşek, G., Gelişgen, R., Beşe, T., Demirkıran, F., Arvas, M., & Uzun, H. (2018). YKL-40 in the diagnosis, prediction of prognosis, and platinum sensitivity in serous epithelial ovarian cancer. *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology*, *15*(3), 177. <https://doi.org/10.4274/TJOD.28459>
- Kim, J., Park, J., Kim, J., Kim, Y., Kim, Y., & Nam, J. (2018). The role of preoperative serum cancer antigen 125 in malignant ovarian germ cell tumors. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *57*(2), 236-240. <https://doi.org/10.1016/J.TJOG.2018.02.012>
- Lakshmanan, M., Kumar, V., Chaturvedi, A., Misra, S., Gupta, S., Akhtar, N., Rajan, S., Jain, K., & Garg, S. (2019). Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary. *Indian J Cancer*, *56*(3), 216-221. [https://doi.org/10.4103/ijc.IJC\\_305\\_18](https://doi.org/10.4103/ijc.IJC_305_18)
- Matsas, A., Stefanoudakis, D., Troupis, T., Kontzoglou, K., Eleftheriades, M., Christopoulos, P., Panoskaltsis, T., Stamoula, E., & Iliopoulos, D. (2023). Tumor Markers and Their Diagnostic Significance in Ovarian Cancer. *Life*, *13*(8), 5-25. <https://doi.org/10.3390/LIFE13081689>

- Matsuo, K., Machida, H., Mandelbaum, R. S., Grubbs, B. H., Roman, L. D., Sood, A. K., & Gershenson, D. M. (2019). Mucinous borderline ovarian tumor versus invasive well-differentiated mucinous ovarian cancer: Difference in characteristics and outcomes. *Gynecologic Oncology*, *153*(2), 230-237. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.02.003>
- Mendieta, M., Malla, L., Giler, A., & Solórzano, J. (2020). Marcadores tumorales en el diagnóstico de cáncer epitelial de ovario: caso de estudio. *Dominio de las Ciencias*, *6*(3), 313-330. <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v6i3.1400>
- Mitchell, R., Kumar, V., Abbas, A., & Aster, J. (2017). *Compendio de Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional* (9.<sup>a</sup> ed.). Elsevier. ISBN: 978-84-9113-127-4
- Momenimovahed, Z., Tiznobaik, A., Taheri, S., & Salehiniya, H. (2019). Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *International Journal of Women's Health*, *11*, 287. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604>
- Moncayo, R. (2019). *Atlas de ultrasonido en ginecología* (1.<sup>a</sup> ed., Vol. 1). Pontificia Universidad Católica del Ecuador. ISBN 978-9978-77-421-2
- Montagnana, M., Benati, M., & Danese, E. (2017). Circulating biomarkers in epithelial ovarian cancer diagnosis: from present to future perspective. *Annals of Translational Medicine*, *5*(13), 276-276. <https://doi.org/10.21037/ATM.2017.05.13>
- Morton, A. (2018). *Anatomía macroscópica: Un panorama general | AccessMedicina | McGraw Hill Medical*. <https://www.laleo.com/anatomia-macroscopica-unpanorama-general-lange-p-23932.html>
- Muhammad, S., Azwan, R., Rita, R., Susanti, R., & Yusrawati, D. (2023). The Role of Interleukin 6 (IL6), Cancer Antigen—125 (CA-125), and Human Epididymis Protein 4 (HE4) to predict tumor resectability in the advanced epithelial ovarian cancer patients. *PLOS ONE*, *18*(10). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0292282>
- Munn, Z., Stone, J., Aromataris, E., Klugar, M., Sears, K., Leonardi, J., & Barker, T. (2023). Assessing the risk of bias of quantitative analytical studies: introducing the vision for critical appraisal within JBI systematic reviews. *JBI evidence synthesis*, *21*(3), 467-471. <https://doi.org/10.11124/JBIES-22-00224>
- Muñoz, M., Puente, M., Arribas, S., Laguna, M., Ruiz, A., Giménez, M., & Vilas, L. (2021). Tumor de células de Sertoli-Leydig: a propósito de un caso y revisión de la literatura reciente. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, *86*(3), 326-331. <https://doi.org/https://dx.doi.org/10.24875/rechog.m21000009>
- Novoa, A. (2014). Historia natural del cáncer de ovario. *Ginecología y Obstetricia de México*, *82*, 613-622.
- Olivares, A., Pereyra, D., Richardson, D., & Reyes, O. (2020). Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *Ciencia y Salud*, *4*(1), 27-47.

<https://doi.org/10.22206/CYSA.2020.V4I1.PP27-47>

- Organización Mundial de la Salud. (2020). *Las 10 principales causas de defunción*. Organización Mundial de la salud. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). *Menopausia*. Organización Mundial de la salud. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/menopause>
- Organización Mundial de la Salud. (2023). *La salud de los adolescentes y los adultos jóvenes*. Organización Mundial de la Salud. <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/adolescents-health-risks-and-solutions>
- Pardal, J., & Pardal, B. (2020). Anotaciones para estructurar una revisión sistemática. *Revista ORL*, *11*(2), 155-160. <https://doi.org/10.14201/orl.22882>
- Pelissier, A., Roulot, A., Guéry, B., Bonneau, C., Bellet, D., & Rouzier, R. (2016). Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*, *9*(1). <https://doi.org/10.1186/S13048-016-0270-7>
- Potenza, E., Parpinel, G., Laudani, M., Macchi, C., Fuso, L., & Zola, P. (2020). Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer. *International Journal of Biological Markers*, *35*(4), 20-27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/1724600820955195>
- Prat, J., & FIGO Committee on Gynecologic Oncology. (2015). FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *Journal of Gynecologic Oncology*, *26*(2), 87-89. <https://doi.org/10.3802/JGO.2015.26.2.87>
- Quispe, A., Hinojosa, Y., Miranda, H., & Sedano, C. (2021). Serie de Redacción Científica: Revisiones Sistemáticas. *Revista del Cuerpo Médico del Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*, *14*(1), 94-99. <https://doi.org/10.35434/RCMHNA.2021.141.906>
- Rastogi, M., Gupta, S., & Sachan, M. (2016). Biomarkers towards Ovarian Cancer Diagnostics: Present and Future Prospects. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *59*, 1-15. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016160070>
- Rosso, M., Majem, B., Devis, L., Lapyckyj, L., Besso, M., Llauradó, M., Abascal, M., Matos, M., Lanau, L., Castellví, J., Sánchez, J., Benavente, A., Gil-Moreno, A., Reventós, J., Margalef, A., Rigau, M., & Vazquez, M. (2017). E-cadherin: A determinant molecule associated with ovarian cancer progression, dissemination and aggressiveness. *PLoS ONE*, *12*(9). <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0184439>

- Samborski, A., Miller, M., Blackman, A., MacLaughlan, S., Jackson, A., Lambert, G., Rowswell, R., & Moore, R. (2022). HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol*, 44(1), 205-213. <https://doi.org/10.3233/TUB-220016>
- Selçuk, A. (2019). A Guide for Systematic Reviews: PRISMA. *Turkish Archives of Otorhinolaryngology*, 57(1), 57. <https://doi.org/10.5152/TAO.2019.4058>
- Siegel, R., Miller, K., Wagle, N., & Jemal, A. (2023). Cancer statistics, 2023. *CA: a cancer journal for clinicians*, 73(1), 17-48. <https://doi.org/10.3322/CAAC.21763>
- Sölétormos, G., Duffy, M. J., Othman Abu Hassan, S., Verheijen, R. H. M., Tholander, B., Bast, R. C., Gaarenstroom, K. N., Sturgeon, C. M., Bonfrer, J. M., Petersen, P. H., Troonen, H., Carlotorre, G., Kanty Kulpa, J., Tuxen, M. K., & Molina, R. (2016). Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *International Journal of Gynecological Cancer*, 26(1), 43. <https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000586>
- Steffensen, K., Waldstrøm, M., Brandslund, I., Lund, B., Sørensen, S., Petzold, M., & Jakobsen, A. (2016). Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Lett*, 11(6), 3967-3974. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4533>
- Temkin, S. M., Mallen, A., Bellavance, E., Rubinsak, L., & Wenham, R. M. (2019). The role of menopausal hormone therapy in women with or at risk of ovarian and breast cancers: Misconceptions and current directions. *Cancer*, 125(4), 499-514. <https://doi.org/10.1002/CNCR.31911>
- Tenesaca, J., & Pérez, E. (2022). Marcadores tumorales CA125, He4 e índice ROMA en cáncer de ovario. *VIVE. Revista de Investigación en Salud*, 5(15), 927-936. <https://doi.org/10.33996/REVISTAVIVE.V5I15.199>
- Torres, A. (2014). Tumores malignos de células germinales del ovario. Estado actual de su diagnóstico y tratamiento. *Ginecología y Obstetricia de México*, 82(03), 177-187.
- Tortora, G., & Derrickson, B. (2010). *Principios De Anatomía Y Fisiología*. (11.<sup>a</sup> ed.). Editorial Médica Panamericana. ISBN: 978-968-7988-77-1.
- Treviño, E., Ayuzo-Del Valle, C., & Cervantes, J. (2014). CA-125 como predictor de cirugía citorrreductora óptima en cáncer de ovario epitelial. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(4), 203-206. [www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)
- Vizcaíno, G. (2017). Importancia del cálculo de la sensibilidad, la especificidad y otros parámetros estadísticos en el uso de las pruebas de diagnóstico clínico y de laboratorio. *Medicina y Laboratorio*, 23, 7-8.
- Yang, Z., Zhao, B., & Li, L. (2016). The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian

cancer. *Journal of Ovarian Research*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S13048-0160266-3>

Zhang, R., Siu, M., Ngan, H., & Chan, K. (2022). Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(19). <https://doi.org/10.3390/IJMS231912041>

## 11. Anexos

**Anexo 1.** *Tabla de características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.*

N°	Título	Autor/es	Año	Idioma	Tipo de estudio	Población de estudio	Metodología	URL/DOI
1	Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer.	Chudecka et al	2014	Inglés	Estudio analítico transversal	56 pacientes con cáncer de ovario. Premenopáusicas: 12 pacientes. Posmenopáusicas: 44 pacientes.	Los niveles de CA 125 se determinaron utilizando el sistema de inmunoensayo CA125. El HE4 con el sistema de inmunoensayo HE4 y los niveles de YKL-40 con el kit ELISA	10.1186/1757-2215-7-62
2	CA-125 como predictor de cirugía citorreductora óptima en cáncer de ovario epitelial	Treviño et al	2014	Español	Estudio analítico transversal	94 pacientes con diagnóstico de CO.	El rendimiento diagnóstico del marcador tumoral se obtuvo mediante la curva de características operativas del receptor.	<a href="https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-ca-125-como-predictor-cirugia-citorreductora-X1665920114579017">https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-ca-125-como-predictor-cirugia-citorreductora-X1665920114579017</a> <b>ISSN: 1665-9201</b>
3	Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer	Steffensen et al	2016	Inglés	Estudio analítico transversal	88 pacientes con cáncer de ovario. Posmenopáusicas: 45 pacientes.	Los niveles del CA 125 se analizó mediante el ensayo inmunométrico enzimático y el HE4 por el método ELISA	10.3892/ol.2016.4533

4	The significance of the change pattern of serum CA125 level for judging prognosis and diagnosing recurrences of epithelial ovarian cancer	Yang et al	2016	Inglés	Estudio analítico transversal	152 pacientes con cáncer de ovario. Edad: 25 a 72 años	Se utilizó un radioinmunoensayo para detectar la concentración de CA 125 sérico.	10.1186/s13048-016-0266-3
5	Serum CA125 and HE4 levels as predictors for optimal interval surgery and platinum sensitivity after neoadjuvant platinum-based chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer	Pelissier et al	2016		Estudio analítico transversal	30 pacientes con cáncer de ovario.	Se midió los niveles del CA 125 mediante el análisis de inmunofluorescencia automático y el HE4 mediante un inmunoensayo enzimático quimioluminiscente Lumipulse.	10.1186/s13048-016-0270-7
6	Does Human Epididymis Protein 4 (HE4) Have a Role in Prediction of Recurrent Epithelial Ovarian Cancer	Innao et al	2016		Estudio analítico transversal	47 pacientes con cáncer de ovario. Posmenopáusicas: 24 pacientes Premenopáusicas: 23 pacientes	El rendimiento diagnóstico del marcador tumoral se obtuvo mediante la curva de características operativas del receptor (ROC).	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797265/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27797265/</a>
7	A Novel Multiple Biomarker Panel for the Early Detection of High-	Han et al	2018	Inglés	Estudio de casos y control	125 mujeres con cáncer de ovario. Edad: entre 27 y 87	Utilizó la plataforma Simple Plex de inmunoensayo múltiple para medir los niveles	10.1016/j.ygyno.2018.03.050

	grade Serous Ovarian Carcinoma						séricos de los biomarcadores.	
<b>8</b>	The diagnostic, prediction of postoperative recurrence and prognostic value of HE4 in epithelial ovarian cancer.	Chen et al	2018	Inglés	Estudio analítico transversal	103 pacientes con COE Edad: entre 20 y 76 años	Se midió los niveles de HE4 por el método ELISA	<a href="https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745088/">https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29745088/</a> ISSN: 2241-6293
<b>9</b>	Role of serum HE4 as a prognostic marker in carcinoma of the ovary.	Lakshmanan et al	2019	Inglés	Estudio analítico transversal	149 pacientes con cáncer de ovario. Premenopáusicas: 81 pacientes.	Se utilizó un sistema Abbott/ARCHITECT para medir los niveles séricos del CA 125 y HE4.	10.4103/ijc.IJC_305_18
<b>10</b>	HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer	Samborski et al	2022	Inglés	Estudio analítico transversal	129 mujeres con cáncer de ovario epitelial. Edad: 23 a 86	Se utilizó la plataforma Abbott ARCHITECT i2000 para medir los niveles séricos de los biomarcadores.	10.3233/TUB-220016

*Nota.* CA 125: antígeno carbohidrato 125, HE4: proteína del epidídimo humano, CA 19-9: antígeno carbohidrato 19-9, IL-6: interleucina 6, ECAD: E-cadherina, YKL-40: proteína 1 similar a la quitinasa-3, CO: cáncer de ovario, COE: cáncer de ovario epitelial, ELISA: ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima.

**Anexo 2.** *Evaluación de la calidad de los estudios con la herramienta JBI.*

<b>Nº</b>	<b>Autor/es</b>	<b>JBI %</b>	<b>Riesgo de Sesgo</b>
1	Chudecka et al	87,5	Bajo
2	Treviño et al.	75	Bajo
3	Steffensen et al	75	Bajo
4	Yang et al	87,5	Bajo
5	Pelissier et al.	87,5	Bajo
6	Innao et al.	75	Bajo
7	Han et al	80	Bajo
8	Chen et al.	75	Bajo
9	Lakshmanan et al	100	Bajo
10	Samborski et al	85,5	Bajo

*Nota.* JBI: Instituto Joanna Briggs.

**Anexo 3. Evaluación de la calidad de la revisión sistemática.**

Lista de verificación PRISMA 2020			Si	Parcial	No
<b>Título</b>	1	Título	X		
<b>Resumen</b>	2	Resumen estructurado	X		
<b>Introducción</b>	3	Justificación	X		
	4	Objetivos	X		
<b>Métodos</b>	5	Criterios de elegibilidad	X		
	6	Fuentes de información	X		
	7	Estrategia de búsqueda	X		
	8	Proceso de selección de los estudios	X		
		Proceso de extracción de los datos			
	9	Lista de datos	X		
	10	Evaluación del riesgo de sesgo de los	X		
	11	estudios	X		
	12	Medida del efecto			
	13	Métodos de síntesis			X
	14	Evaluación del sesgo en la publicación	X	X	
	15	Evaluación de la certeza de la evidencia	X		
<b>Resultados</b>	16	Selección de estudios	X		
	17	Características del estudio	X		
	18	Riesgo de sesgo en los estudios individuales	X		
	19	Resultados de los estudios individuales	X		
	20	Resultados de la síntesis		X	
	21	Sesgos en la publicación			X
22	Certeza de la evidencia			X	
<b>Discusión</b>	23	Discusión	X		
<b>Otra información</b>	24	Registro y protocolo			X
	25	Financiación			X
	26	Conflicto de intereses			X
	27	Disponibilidad de datos, códigos y otros materiales	X		
<b>Total:</b>			19	2	6
<b>Porcentaje:</b>			70,37	7,41	22,22

*Nota.* PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis

$$\%PRISMA = \frac{19 \times 100}{27} = 70,37\%$$

#### Anexo 4. Certificado de pertinencia.



UNL

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-006-M  
Loja, 26 de febrero de 2024

**PARA:** Señorita

Haly Lariza Medina Guamán

**ESTUDIANTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO:** ENVÍO DE INFORME DE PERTINENCIA

Por medio del presente, me permito correr traslado el Oficio emitido por la Lic. Gladys Margot Jumbo Chuquimarcac, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico, con respeto a la estructura, coherencia y pertinencia del tema de investigación: "Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática", de su autoría, con la finalidad de que se siga el proceso, quedando aprobado el mismo por parte de esta dependencia; y, se continúe con el proceso correspondiente de conformidad a los Art. 225, 226, 227, 228, 229 y 230 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



Identificación digital por  
SANDRA ELIZABETH  
FREIRE CUESTA

Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
**DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Anexo** Respuesta de Inf de pertinencia Trabajo de Integración Curricular  
Secretaría de la Carrera  
SFC/ tsc.

**Anexo 5. Certificado de asignación de directora de tesis.**



**UNL**

Universidad  
Nacional  
de Loja

Facultad  
de la Salud  
Humana

Memorando N°. UNL-FSH-DCLC-2024-24-M  
Loja, 16 de abril de 2024

**PARA: Licenciada**

Gladys Jumbo Chuquimarca

**DOCENTE DE LA CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO DE LA  
FACULTAD DE LA SALUD HUMANA-UNL.**

**ASUNTO: Designación de Dirección del Trabajo de Integración Curricular**

Por medio del presente, y dando cumplimiento a lo dispuesto en el Artículo 228 del Reglamento de Régimen Académico de la Universidad Nacional de Loja, aprobado el 27 de enero de 2021 una vez que ha cumplido con todos los requisitos y considerando que el proyecto de tesis fue aprobado; me permito hacerle conocer que esta Dirección le ha designado Directora para el Trabajo de Integración Curricular, titulado: **“Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática”**, autoría de la Srta. Haly Lariza Medina Guamán.

Particular que me permito comunicar para fines pertinentes

Atentamente,



**Dra. Esp. Sandra Freire Cuesta  
DIRECTORA DE LA CARRERA DE LABORATORIO  
CLÍNICO DE LA FACULTAD DE LA SALUD HUMANA- UNL.**

**Archivo** Cc. Haly Lariza Medina Guamán  
Secretaría de la Carrera  
SFC/ tsc.

**Anexo 6. Certificado de traducción del resumen.**



**Juan Pablo Ordóñez Salazar**  
**CELTA-Certified English Teacher,**  
**traductor e intérprete.**

Certificación de traducción al idioma inglés.

JUAN PABLO ORDÓÑEZ SALAZAR.  
CELTA-certified English teacher, traductor e intérprete.

CERTIFICA:

Que el documento aquí compuesto es fiel traducción del idioma español al idioma inglés, del resumen de tesis titulado: **"Utilidad clínica de los biomarcadores séricos en pacientes con cáncer de ovario. Revisión sistemática"**, de autoría de la estudiante Haly Lariza Medina Guamán, con número de cédula 1900664382, egresada de la Carrera de Laboratorio Clínico de la Facultad de la Salud Humana de la Universidad Nacional de Loja.

Lo certifico en honor a la verdad, y autorizo a la interesada hacer uso del presente en lo que a sus intereses convenga.

Loja, 30 de julio del 2024

1103601090 Firmado digitalmente  
por 1103601090 JUAN  
PABLO ORDÓÑEZ  
SALAZAR  
Fecha: 2024.07.30  
15:07:33 -05'00'

**Juan Pablo Ordóñez Salazar**

**DNI: 110360109-0**

**Código de Perito de la Judicatura: 12298374**

**Celular: +593 994290147**

**CELTA – CERTIFIED ENGLISH TEACHER, TRADUCTOR E INTÉRPRETE**