

AVANCES EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE OVARIO: HE4

José Miguel Escudero Fernández

Laboratorio de Bioquímica (Unidad de oncobiología). Hospital Clínic, Barcelona.

Rafael Molina Porto

Laboratorio de Bioquímica (Unidad de oncobiología). Hospital Clínic, Barcelona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es el noveno tumor en incidencia en mujeres pero el quinto en cuanto a mortalidad, ya que más del 60 % de casos se diagnostican en estadios avanzados. Por ello se necesitan métodos diagnósticos eficaces que permitan detectarlos en estadios iniciales, en los que la sintomatología es inespecífica o ausente. La incidencia mundial anual se sitúa alrededor de 225.500 casos/año con una mortalidad de 125.000 pacientes/año, sobretodo en países desarrollados. La supervivencia va unida al estadio, siendo del 70 - 90 % en estadios iniciales y del 11-20 % en estadios IV. El 80 - 90 % de estas neoplasias se originan en el estrato epitelial, clasificándose según la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 6 tipos histológicos: serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, transicionales y de células escamosas, de los cuales la histología serosa es la más frecuente (75 - 80 %). Una minoría de tipos histológicos proceden de las células germinales (3 - 5 %) y de las células del estroma (3 - 5 %) En cuanto a la edad, la mayoría de cánceres de ovario aparecen en mujeres de edad avanzada, predominando los de histología seroso-papilar, mientras que en menores de cuarenta años, la proporción de cánceres de ovario de histología mucinosa, células germinales o estroma es mucho mayor. La cirugía es el tratamiento de elección, siendo el objetivo la extirpación de todo el tumor en estadios iniciales o la cirugía citoreductiva combinada con tratamiento quimioterápico en estadios avanzados.

El diagnóstico del cáncer de ovario se basa en ayudar a la información proporcionada por la historia clínica y la exploración física con las pruebas de imagen (ecografía transvaginal, TAC, RMN) y pruebas de laboratorio. Hasta ahora, el CA125 es el marcador de elección en el cáncer de ovario. El CA 125 es una mucina presente en las estructuras derivadas de los conductos de Müller (trompa de Falopio, endocérnix, fondo vaginal) y mesotelios (pleura, pericardio, peritoneo). A nivel sérico, se consideran normales las concentraciones inferiores a 35 U/mL, si

bien sus niveles suelen relacionarse con el estado funcional ovárico (mayores en premenopáusicas) y con la raza (menores niveles en mujeres asiáticas o africanas que en caucásicas). Su sensibilidad en cáncer de ovario se relaciona tanto con el estadio I (50 – 70 %), II (70-90 %), III y IV (>90 %), como con el tipo histológico, mayor en los carcinomas serosos.

El principal problema del CA 125 es su falta de especificidad ya que presenta muchos falsos positivos en otras neoplasias (pulmón, endometrio, linfomas) y en patología benigna ginecológica y no ginecológica. La causa principal de falsos positivos del CA 125 son los derrames, independientemente de su etiología, donde pueden alcanzar concentraciones de hasta 30 veces el valor normal. También se detectan incrementos de este antígeno en hepatopatías e insuficiencia renal, aunque el principal problema en su uso clínico son los falsos positivos que, en general moderados (<200 U/mL), se pueden detectar en patología ginecológica, principalmente en la endometriosis y en los quistes ováricos.

En un intento de solucionar los problemas del CA125, tanto la falta de sensibilidad en estadios iniciales del cáncer de ovario como su baja especificidad, sobretodo en patología benigna ginecológica en mujeres jóvenes, se han estudiado varios marcadores tumorales. El que mejor resultado ha obtenido ha sido el HE4 (Human epididymis protein 4). Es una proteína de 11 kDa (25 kDa en su forma glicosilada), que pertenece a una familia WAP de inhibidores de proteasa, que de forma fisiológica participa en la maduración del esperma y, en los pacientes con cáncer, participa con un papel protector formando parte de la inmunidad natural que ataca a las células cancerosas.

En tejido, el HE4 se sobreexpresa mayoritariamente en el tracto genital femenino, en el epidídimo y en el conducto deferente del tracto genital masculino, pero también en el epitelio respiratorio, los túbulos distales renales, glándulas salivares y la mucosa colónica; pero, en pacientes con cáncer, básicamente se sobreexpresa en carcinomas de ovarios, principalmente en los de tipo seroso o endometrioides, aunque, con menor intensidad, también puede sobreexpresarse en adenocarcinomas de pulmón y de mama.

A nivel sérico, existe una gran disparidad en los puntos de corte utilizados por los diferentes autores, oscilando entre 80 - 150 pmol/L. Esta disparidad puede ser debida, por un lado, a los diferentes objetivos de sensibilidad y especificidad que se quieran alcanzar con el HE4, según se vaya a usar como cribado buscando el menor número de falsos negativos o se vaya a usar en el diagnóstico o seguimiento de las pacientes tratadas buscando el menor número de falsos positivos. Por otro lado, los diferentes puntos de corte pueden deberse también a la variación del marcador tumoral en función de la edad, con menores concentraciones en mujeres jóvenes que en pacientes de edad avanzada (Figura 1). A diferencia del CA125, la influencia del estado menopáusico en las cifras de HE4 parece descartada ya que, al comparar concentraciones en pacientes premenopáusicas mayores de 40 años y postmenopáusicas menores de 60 años, no se observan diferencias estadísticamente significativas (50,5 vs. 50,7 pmol/L). En este mismo estudio, se observan cifras significativamente mayores en >80 años, considerando el deterioro de la función renal o la comorbilidad como posibles explicaciones.

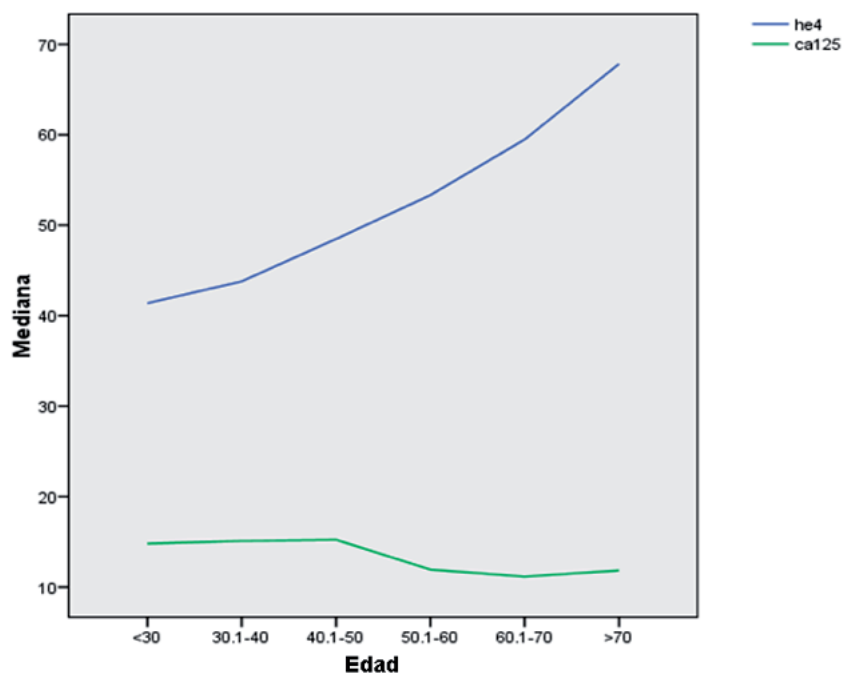


Figura 1: Distribución del HE4 y del CA125 en 536 mujeres sanas en función de la edad.

También se han observado fluctuaciones en su concentración dentro del ciclo menstrual, con concentraciones significativamente más bajas en la fase folicular en el grupo de menos de 35 años (46,6 vs. 37,5 pmol/L), aunque no en mayores de 35 años. La influencia de la actividad esteroidogénica folicular, más intensa en mujeres jóvenes, podría explicar estos resultados. En mujeres embarazadas detectan cifras significativamente más bajas respecto a mujeres sanas de su mismo grupo de edad, con tendencia a aumentar a medida que avanzaba la gestación. En función de la raza también se observan diferencias, con cifras más bajas en mujeres afro-americanas que en caucásicas.

Considerando todos estos factores, en los estudios más recientes se aboga por el uso de diferentes puntos de corte en función de la edad. En nuestra experiencia en el Hospital Clínic de Barcelona, empleamos 70 pmol/L como límite de normalidad en mujeres de menos de 40 años y de 120 pmol/L en pacientes de mayores de 50 años. En mujeres entre 40 y 50 años, si usamos un punto de corte intermedio de 100 pmol/L, mejoramos ligeramente la sensibilidad sin disminuir de forma importante la especificidad.

Usando estos puntos de corte, la especificidad del HE4 es muy superior a la hallada con el CA 125, tanto en enfermedades benignas ginecológicas o no ginecológicas como en patología maligna no ovárica. La insuficiencia renal es la principal causa de falsos positivos de HE4, pudiendo alcanzar concentraciones de hasta 10 veces el límite superior de la normalidad. No seremos capaces de saber si un incremento de HE4 es debido al fallo renal o al cáncer de ovario, por lo es mejor no usarlo en estas pacientes para no ofrecer informaciones incorrectas. Esto mismo pasa con otros marcadores tumorales como el SCC o el S-100. La existencia de derra-

mes es la segunda fuente de falsos positivos de este nuevo marcador, si bien en menor proporción y cantidad que el CA 125, de tal forma que usando un punto de corte de 400 pmol/L, alcanzamos un VPP del 95 % para cáncer de ovario. La mayor ventaja del HE4 la observamos con su especificidad en patología ginecológica benigna, con falsos positivos sólo en el 4 % de los casos, frente al 43,3 % hallado con el CA 125, sobretodo en pacientes con endometriosis.

Si bien existe unanimidad respecto a la mejor especificidad del HE4, aún existen discrepancias en cuanto a si posee mejor sensibilidad global que el CA125. En líneas generales, el HE4 tiene una sensibilidad igual o ligeramente inferior al CA125 en estadios avanzados, ya que mayoritariamente estos casos se acompañan de ascitis, la cuál afecta de forma más importante al CA125 que al HE4. No obstante, es unánime la aceptación que el HE4 es mucho más sensible en estadios iniciales (I y II).

En cánceres de histología mucinosa, la sensibilidad del HE4 y del CA125 es menor que en los seroso papilares. Los incrementos de ambos se deberán en su mayor parte a la presencia de derrames más que a la producción por la propia célula mucinosa. En estos casos, la adición del CA19-9, mucho más sensible en cánceres mucinosos, es una opción interesante.

En tumores *borderline* serosos o mucinosos, de bajo grado de malignidad, el CA125 sigue teniendo una sensibilidad mayor. La importancia clínica en estos casos es discutible ya que se trata de tumores de bajo grado de malignidad, con bajo riesgo de recidiva o progresión, por lo que la utilidad del marcador en el seguimiento evolutivo de estos pacientes es escasa. En los pocos artículos en que el HE4 se estudia en el carcinoma primario peritoneal, el CA125 sigue teniendo una mayor sensibilidad.

Cribado cáncer de ovario

Ninguna guía actual recomienda el uso de CA 125 sólo o combinado para el cribaje poblacional en población general asintomática. El principal problema con el que lidiar es la baja prevalencia de la enfermedad, insuficiente para obtener el VPP mínimo que haga que la prueba de cribado sea coste-beneficiosa. No obstante, las elevadas tasas de supervivencia del cáncer de ovario en estadios iniciales demuestra la necesidad de un diagnóstico precoz.

Hay dos estudios multicéntricos importantes que combinan el CA125 y la ecografía transvaginal en el cribado del cáncer de ovario: UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) en Reino Unido por el grupo de Jacobs, hace el seguimiento de 202.638 mujeres entre 50 - 74 años con CA125 seguido de ecografía en los casos positivos, con una sensibilidad del 89,4 %, especificidad del 99,8 % y VPP del 43,3 %. El segundo estudio es el desarrollado en Estados Unidos: PLCO (Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial) con el seguimiento de 68.557 mujeres de 50 - 74 años con la medición simultánea de CA125 y ecografía transvaginal.

Las primeras conclusiones a las que se han llegado es que su eficacia puede incrementarse si se centra en población de riesgo, en la que la prevalencia es mayor: síndromes hereditarios

(BRCA1, BRCA2, Sd. Lynch), antecedentes familiares de cáncer de ovario o personales de cáncer de mama precoz (< 40 años).

La segunda conclusión es la necesidad de incluir nuevos marcadores más eficaces que el CA125. Grupos como el PLCO en Estados Unidos estudian la posible inclusión del HE4 en los programas de cribado aunque hasta la fecha hay pocos estudios sobre este aspecto. Para ello se basan, por un lado, en el hecho que el HE4 se eleva hasta cuatro años antes del diagnóstico inicial por imagen del cáncer de ovario, con AUC que va del 0,57 a los cuatro años al 0,74 a los dos años, resultados similares a los del CA125. Por otro lado, se comparó la combinación de CA125+HE4 versus CA125 sólo cada 6 -1 2 meses en mujeres asintomáticas para posterior ecografía de confirmación y se obtuvieron resultados positivos.

Diagnóstico diferencial de masas abdominales

Hasta un 20 % de las mujeres de los países occidentales presentan una masa abdominal o pélvica a lo largo de su vida, detectada de forma incidental o secundaria a una sintomatología muy inespecífica. La mayoría de ellas (90 – 95 %) cumplen criterios de bajo riesgo de malignidad y se controlan evolutivamente o se someten a cirugías simples, mayormente endoscópicas; pero el 5 – 10 % restante tienen criterios de riesgo de cáncer, cosa que implica que la paciente se tenga que someter a una cirugía de alta complejidad, que incluye ginecólogos, oncólogos, anatomopatólogos y procedimientos tales como lavado peritoneal, estudio ganglionar, etc.; ya que se ha demostrado que este tipo de cirugía mejora el pronóstico de las pacientes. No obstante, menos de un 20 % de estos casos de riesgo acaban con el diagnóstico de cáncer.

Hasta la fecha, está aceptado en las guías clínicas internacionales el uso del CA125 en este diagnóstico diferencial, con puntos de corte de >35 U/L en posmenopáusicas y > 200 U/L en premenopáusicas, para considerar una masa abdominal con riesgo de cáncer. La llegada del HE4 ha abierto las puertas de dos posibles alternativas: El uso del HE4 sólo o combinado con CA125 y el uso del ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) Este algoritmo ROMA fue propuesto en primer lugar por el grupo de Moore en un intento de obtener una mayor eficacia que la simple combinación de HE4 y CA125. Para ello, elaboraron una fórmula de regresión logística que combinaba los dos marcadores con diferente potencia en función de si la mujer era premenopáusica o posmenopáusica.

Premenopáusicas: Predictive index (PI): $-12+2,38 \times \text{LN}(\text{HE4})+0,0626 \times \text{LN}(\text{CA } 125)$

Posmenopáusicas: Predictive index (PI): $-8,09+1.04 \times \text{LN}(\text{HE4})+0,732 \times \text{LN}(\text{CA } 125)$

Índice ROMA (%): $\exp \text{PI} / (1 + \exp \text{PI}) \times 100$

Como prueba de cribado de masas abdominales, el ROMA buscaba la máxima sensibilidad, por lo que se aceptó una especificidad del 75 % y se usaron unos puntos de corte de 13,1 % en premenopáusicas y 27,7 % en posmenopáusicas. Se obtenía una sensibilidad 92,3 % en global y 76,5 % en premenopáusicas.

El HE4 tiene una sensibilidad ligeramente inferior al ROMA pero una especificidad muy superior. Por ello, la utilidad del ROMA va evolucionando hacia su uso condicional para obtener los mejores resultados. Si el HE4 es positivo, el riesgo de cáncer es alto independientemente del ROMA. Si el HE4 es negativo, añadir el CA125 y realizar el cálculo del ROMA permite mejorar la sensibilidad, sobretodo en mujeres mayores de 40 años, mucho menos en menores de cuarenta años en las que la incidencia de cáncer de ovario es mucho menor, la mayoría de origen mucinoso. Éstos no expresan ni HE4 ni CA125 pero sí CA19-9. En la Figura 2 se representa el esquema que se usa en el Hospital Clínic de Barcelona en el diagnóstico diferencial de masas abdominales, alcanzando una sensibilidad del 93,1 %, que llega al 97,5 % si se limita sólo la histología no mucinosa.



Figura 2: Criterios de riesgo de cáncer de ovario adoptados según la experiencia en el Hospital Clínic de Barcelona.

Una vez seleccionadas las masas abdominales con alto riesgo de cáncer que se han de someter a cirugía de alta complejidad, sería interesante seleccionar las masas abdominales con bajo riesgo de cáncer que se puedan someter a cirugías endoscópicas o mínimamente invasivas y, por ello, menos costosas económicamente y con menor morbi-mortalidad para la paciente. En nuestra experiencia hemos visto que el HE4, junto con las características ecográficas de la masa pélvica, puede tener su papel este aspecto. Un HE4 menor de 50 pmol/L en menores de 50 años y menor de 80 pmol/L en mayores de 50 años tiene un VPN cercano al 100 %, suficiente para evitarle a dicha paciente una cirugía más compleja de lo necesario.

Pronóstico

El CA125 tiene utilidad pronóstica en el cáncer de ovario. Cifras elevadas previas al tratamiento con cirugía y/o quimioterapia son un factor de riesgo independiente de recidiva. También es importante tanto la velocidad de descenso del marcador como su grado de normalización tras el tratamiento. Algo similar se ve en varios artículos sobre este aspecto del HE4: es un factor pronóstico independiente, con diferencias estadísticamente significativas en intervalo libre

de enfermedad y supervivencia general (SG) similar a otros factores como el estadio tumoral, el tumor residual o la afectación ganglionar.

En pacientes con cáncer de ovario estadio IIIC, con ascitis y carcinomatosis peritoneal, el HE4 se asocia a formas más agresivas, con mayor tamaño de los implantes peritoneales y con mayor invasión linfática, ya que no está tan influenciado por la ascitis como el CA125.

Respuesta al tratamiento

Las determinaciones seriadas de CA 125 permiten valorar la eficacia del tratamiento. El descenso de las concentraciones séricas de este marcador tumoral (MT) indican respuesta aunque esta no se detectable por palpación o técnicas de imagen. En un meta-análisis evaluando seriadamente el CA 125 se demostró correlación con la respuesta en el 89 % de 531 pacientes estudiadas. La mayoría de guías clínicas coinciden en la utilidad del CA 125 en la valoración de la respuesta, pero aún existen discrepancias en los criterios necesarios para considerar un cambio significativo. EGTM y NACB consideran respuesta la reducción de al menos el 50 % de los niveles pretratamiento mantenido al menos 28 días, y progresión el incremento > 25 % en dos determinaciones consecutivas por encima del intervalo normal. También se aconseja no cambiar de método durante la evaluación del paciente y no utilizarlo en pacientes que reciban inmunoterapia (anticuerpos de ratón), ya que pueden existir interferencias.

La falta de negativización del CA125 es un indicativo de resto tumoral. Estudios a este respecto muestran un elevado VPP cercano al 100 %, pero con un VPN muy bajo menor al 50 %, lo que implica que un CA125 que no se negativiza tras el tratamiento indica persistencia tumoral con alta probabilidad pero el hecho de que se negativice no quiere decir que la paciente esté libre de enfermedad. Los niveles de CA125 se correlacionaron con el tamaño de la masa tumoral persistente.

Hay pocos estudios publicados hasta la fecha sobre la utilidad del HE4 en este aspecto, pero parecen indicar que tiene una utilidad similar al CA125.

Diagnóstico precoz de recidiva

El control evolutivo y el diagnóstico precoz de recidiva siguen siendo las principales aplicaciones de los marcadores tumorales en general y del CA125 y HE4 en el cáncer de ovario en particular. Ambos marcadores se suelen elevar una media de entre cuatro y seis meses antes de la detección de la recidiva por pruebas de imagen, siendo en la mayoría de estudios el primer signo de recidiva en la mayoría de pacientes.

El Gynaecologic Cancer Intergroup (GCIg) ha definido los criterios de progresión como:

- Concentraciones por encima del doble del límite de normalidad en al menos dos ocasiones (separadas al menos 1 semana) en pacientes con niveles pretratamiento normales o elevados que se han normalizado.

- Niveles de CA 125 superiores al nadir en al menos en dos ocasiones en pacientes con niveles pretratamiento elevados y que no se han normalizado.

Un estudio realizado por la American Society of Clinical Oncology (ASCO) en 2009 estudió la utilidad de iniciar el tratamiento en el momento de elevación del marcador en vez de esperar a la detección de la recidiva por pruebas de imagen y, en un seguimiento de 49 meses, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de estas pacientes. El seguimiento se suele realizar cada 2 - 4 meses durante los dos primeros años y disminuir la frecuencia posteriormente.

Otros cánceres

El HE4 es un MT empleado principalmente en neoplasias ováricas, especialmente en tumores no mucinosos, pero también se pueden encontrar moderados incrementos en otras neoplasias, principalmente ginecológicas y pulmonares. Una característica importante de los cánceres de ovario y que puede ser útil en el diagnóstico diferencial frente a cánceres de otro origen es la negatividad del CEA en los primeros.

En cáncer de endometrio, Moore y cols. observaron como el HE4 tenía mejor sensibilidad que el CA125, tanto en el global de estadios como en el estadio I en particular. Estudios posteriores mostraron que un HE4 (>70 - 80 pmol/L) se correlaciona con el grado de invasión miometrial y el diámetro tumoral, permitiendo diferenciar con una elevada sensibilidad (94,1 %) y VPN (97,0 %) los estadios IA y IB de cáncer de endometrio, con implicaciones terapéuticas y pronósticas.

En el cáncer de pulmón, un HE4 >90 pmol/L muestra una elevada sensibilidad (62,6 %), sobretudo en adenocarcinomas, y muy pocos falsos positivos en patología benigna pulmonar (10,7 %). Su combinación con otros marcadores tumorales usados en el manejo de cáncer de pulmón, como el CEA, CA153, CYFRA, SCC, ProGRP o NSE, puede ser útil en un futuro para mejorar los resultados actuales.

Varios estudios lo consideran factor de riesgo independiente en cáncer de pulmón, con diferencias estadísticamente significativas en ILE y SG.

HE4 orina

Con el objetivo de analizar el HE4 en base a la metodología del "point of care", recientemente ha aparecido algún artículo sobre la posibilidad de determinar el HE4 en orina para el diagnóstico del cáncer de ovario, con una concordancia con los resultados en suero elevada (86,6 % en iniciales y 89 % en avanzados) aplicando una fórmula de regresión logística que incluía la concentración de HE4 y el ratio HE4(pmol/L)/creatinina(mg).

BIBLIOGRAFÍA

Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpas J, y cols. CA 125 in ovarian cancer: European group on tumor markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:679-91.

Escudero JM, Auge JM, Filella X y cols. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem*. 2011 Nov;57(11):1534-44.

Ferraro S, Braga F, Lanzoni M y cols. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol*. 2013 Apr; 66(4):273-81.

Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M y cols. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63:3695-700.

Li F, Tie R, Chang K y cols. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2012 Jun 19; 12:258.

Lin J, Qin J, Sangvatanakul V. Human epididymis protein 4 for differential diagnosis between benign gynecologic disease and ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Mar;167(1):81-5.

Molina R, Escudero JM, Augé JM y cols. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol*. 2011 Dec;32(6):1087-95.

Moore RG, McMeekin DS, Brown AK y cols. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan; 112(1):40-6.

Moore RG, Millar CM, Brown AM y cols. Utility of Tumor Marker HE4 to Predict Depth of Myometrial Invasion in Endometrioid Adenocarcinoma of the Uterus. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 1185-1190.

Moore RG, Miller MC, Eklund EE y cols. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):349.e1-7.

Reade CJ, Riva JJ, Busse JW y cols. Risks and benefits of screening asymptomatic women for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 130: (2013); 674–681.

Wu L, Dai ZY, Qian YH y cols. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep; 22(7):1106-12.

EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

M. Rodríguez (*Presidente*), D. Balsells, R. Deulofeu, M. Gassó, N. Giménez, J.A. Lillo, A. Merino, A. Moreno, N. Rico, MC. Villà, B. Battikhi (*Residente*), A. Peña (*Residente*).

ISSN 1887-6463 – Junio 2015 (recibido para publicación Junio 2014).