

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA
UNAN MANAGUA
INSTITUTO POLITÉCNICO DE LA SALUD
“LUIS FELIPE MONCADA”



***MONOGRAFÍA PARA OPTAR A TÍTULO DE LICENCIATURA EN BIOANÁLISIS
CLÍNICO***

Tema: Marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017.

Autores:

Br. Anyibeth Alicia González González

Br. Ayda María Álvarez González

Br. Anderson Sadith Calvo Martínez

Tutor:

Lic. Harold García Flores

Asesor metodológico:

MSc. Martha Xiomara Guerrero Delgado.

Managua, 2017

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
III.	JUSTIFICACIÓN.....	5
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
V.	OBJETIVOS.....	7
VI.	MARCO TEÓRICO	8
6.1.	Generalidades del aparato reproductor femenino	8
6.2.	Componentes básicos del ovario.....	9
a.	Epitelio Superficial	9
b.	Estroma ovárico	9
c.	Unidad folicular	9
6.3.	Epidemiología.....	9
6.4.	Cáncer	10
6.5.	Cáncer de ovario	10
6.6.	Estadíos del cáncer de ovario.....	11
6.6.1.	Etapa I.....	12
6.6.2.	Etapa II	12
6.6.3.	Etapa III	12
6.6.4.	Etapa IV	13
6.7.	Clasificación de los Tumores del Ovario.....	13
6.7.1.	Tumores epiteliales.....	13
6.7.2.	Tumores de células germinales.....	14
6.7.3.	Tumores de cordones sexuales-Estroma.....	14
6.8.	Manifestaciones clínicas	15
6.9.	Factores de riesgo	16
6.9.1.	Predisposición Genética	16
6.9.2.	Edad	16
6.9.3.	Edad del primer ciclo menstrual y menopausia.....	16
6.9.4.	Endometriosis	16
6.9.5.	Índice de masa corporal	16

6.9.6.	El tabaco	16
6.10.	Diagnostico.....	17
6.10.1.	Exploración abdominal y tacto	17
6.10.2.	Ecografía.....	17
6.10.3.	Ecografía transvaginal	17
6.11.	Marcadores tumorales	17
6.12.	Principales marcadores tumorales	18
6.12.1.	Antígeno de cáncer 125	18
6.13.	Relación del CA125 con otras pruebas	19
6.13.1.	Epidídimo humano Proteína 4 (HE4)	19
6.13.2.	Alfafetoproteína α -FP	20
6.13.3.	Deshidrogenasa láctica (LDH)	21
6.13.4.	Inhibinas	21
6.14.	Período de monitoreo del tratamiento y solicitud del marcador tumoral CA 125 21	
6.15.	Falsos positivos y falsos negativos.....	22
6.15.1.	La monitorización de la respuesta	22
6.15.2.	En el seguimiento	22
6.16.	Método	23
6.16.1.	Electro quimioluminiscencia	23
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO	26
7.1.	Tipo de estudio.....	26
7.2.	Universo.....	26
7.3.	Muestra	26
7.4.	Tipo de muestreo	26
7.5.	Recolección de la información	26
7.6.	Instrumento	27
7.7.	Procesamiento de la información.....	27
7.8.	Procedimiento técnico.....	27
VIII.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	28
IX.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	29
X.	CONCLUSIONES	40
XI.	RECOMENDACIONES	41

XII. BIBLIOGRAFÍA.....	42
XIII. ANEXOS.....	43

Dedicatoria

A Dios

Por haberme permitido llegar a este punto de mi vida y por haberme dado salud para poder alcanzar mis objetivos además de su infinito amor y bondad.

A mis Padres

Por ser el pilar fundamental en mi educación tanto académica como de la vida, por su incondicional amor y apoyo perfectamente mantenido a través del tiempo.

A mis docentes

Quienes con amor y dedicación me instruyeron durante todo este periodo de mi formación profesional sabiendo guiarme para poder culminar mi carrera.

La dicha de la vida consiste en tener siempre algo que hacer, alguien a quien amar y alguna cosa que esperar”.

Thomas Chalmers

Anyibeth

A:

Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Mis Padres María Emilia González y Miguel Ángel Álvarez, por darme la vida, creer en mí y porque siempre me apoyaron nunca bajaron sus brazos para que tampoco yo lo hiciera aun cuando todo se complicaba. Gracias por darme una carrera para mi futuro, todo esto se los debo a ustedes.

Mis hermanos y hermanas por alentarme a seguir adelante, pero especialmente a Cecilia Álvarez González, por ser más que hermana, una segunda madre para mí. Gracias por tu apoyo incondicional.

Ervin Irigoyen por tus consejos y apoyo en cada momento de mi vida.

Y finalmente pero no menos importante a mis compañeros de tesis Anyibeth González y Anderson Calvo quienes han compartido conmigo buenos y malos momentos para la culminación de esta meta y a mis profesores por prepararme para un futuro competitivo.

Ayda

Primeramente a Dios por haberme permitido llegar hasta este punto, por haberme dado salud y darme lo necesario para seguir adelante día a día para lograr mis objetivos, además de su infinita bondad y amor.

A mis padres por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación que me ha permitido ser una persona constante de bien.

Anderson

Agradecimiento

Agradecemos primeramente a Dios por protegernos durante todo nuestro camino, por darnos fuerzas para superar los obstáculos y dificultades a lo largo de la vida, además por la capacidad y el entendimiento que nos regaló para poder realizar esta tarea.

A nuestros padres quienes con su amor nos han enseñado a no desfallecer para no rendirnos ante nada y siempre perseverar a través de sus sabios consejos.

También agradecemos a todas las personas que directamente e indirectamente nos apoyaron durante todo este periodo permitiendo así la realización de este proyecto en especial a M.P.O.L. por su colaboración en este trabajo que sin duda fue excepcionalmente importante.

Al Centro de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios por habernos permitido acceder a la información necesaria para nuestra investigación.

Y por último pero no menos importante infinitamente gracias a nuestro tutor Harold García Flores por su apoyo, dedicación, confianza y guía además de sus conocimientos durante todo este tiempo así mismo a la MsC Martha Xiomara Delgado por el asesoramiento brindado en esta etapa de nuestro trabajo que fue fundamental para culminar con éxito esta labor.

El agradecimiento es la memoria del corazón.

José Martí

VALORACIÓN DEL TUTOR

Los marcadores tumorales son una serie de sustancias, cuya presencia en una concentración superior a determinado nivel puede indicar la existencia de un cáncer. Generalmente su utilidad se reduce a sospechar el diagnóstico o valorar la evolución de un tumor detectado por otros procedimientos. El marcador tumoral CA 125 es particularmente útil en pacientes ya diagnosticados de carcinoma de ovario, para control de la respuesta al tratamiento y como factor pronóstico después del tratamiento.

Las mujeres tienen dos ovarios que se encuentran en la pelvis y que se comunican con el resto del aparato reproductor femenino por las trompas. Su función principal es la reproducción y la producción de hormonas femeninas. Los ovarios tienen un recubrimiento formado por células epiteliales. De la transformación maligna de estas células surgen la inmensa mayoría de los cánceres de ovario.

Debido a esta problemática a través de la presente en calidad de tutor hago constar que el trabajo “Marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017” presentado por los bachilleres:

- ✓ Anyibeth Alicia González González
- ✓ Ayda María Álvarez González
- ✓ Anderson Sadith Calvo Martínez

Ha sido exhaustivamente revisado y se han realizado todas correcciones pertinentes, a la vez posee un alto contenido científico y metodológico. Por lo antes expuesto doy fe que el manuscrito cumple con todos los requisitos establecidos para que sea presentado al comité de monografía.

Licenciado Harold García Flores
Responsable del área de bioquímica clínica
CNDR-MINSA

RESUMEN

El cáncer de ovario es un crecimiento descontrolado de las células del ovario, de modo que éstas se vuelven anormales. Los ovarios están compuestos por tres tipos principales de células y cada tipo de célula se puede desarrollar en un tipo diferente de tumor.

Los marcadores tumorales son sustancias de carácter bioquímico que se asocian a la presencia de un tumor, se definen como moléculas, sustancias o procesos que se alteran cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o cáncer.

Por tal razón se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal con el objetivo de analizar el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017.

La muestra fue de 48 pacientes diagnosticadas correspondiente al 49% del universo de pacientes, a las cuales se les realizó el marcador tumoral CA125 para cáncer de ovario.

Con respecto a la variable edad, las pacientes más afectadas se encuentran entre 41-64 años con 9 casos con valores aumentados para un 50% seguidamente de las edades entre 20-40 años con 4 casos con valores aumentados que corresponde a 22%, seguido de pacientes afectadas en edades >65 años con 4 casos con valores aumentados para un 22%, y por ultimo edades entre 12-19 años, 1 caso con valores aumentados equivalente al 6%.

De acuerdo a las muestras analizadas mediante las determinaciones (trimestrales, semestrales y anuales) del CA 125 que se les realizó a las pacientes con cáncer de ovario; se obtuvo que existe diferencia significativa lo que indica que la respuesta al tratamiento de acuerdo al marcador está respondiendo de manera eficaz.

Se recomienda al departamento de Bioanálisis clínico que implemente y apoye la realización de trabajos que abarquen esta temática, pues debido a su comportamiento asintomático se ha vuelto una problemática en el sector salud.

I. INTRODUCCIÓN

El ovario es un órgano de caracteres polimorfos interrelacionados. Diversos factores genéticos, embriológicos, estructurales y funcionales, experimentan una interacción de la cual puede emanar una enorme capacidad tumoral, ya sea benigna o maligna. Los tumores ováricos constituyen el tercer grupo de tumores en la mujer. La incidencia ha aumentado en las últimas décadas, pero su evolución silente entorpece el diagnóstico temprano, lo que hace que en más de 60 % de los casos se diagnostique en etapa avanzada. (Sorbe, 2000)

El marcador más utilizado en el seguimiento del carcinoma de ovario es el CA 125 una glicoproteína de alto peso molecular la cual se encuentra altamente expresada en la superficie celular del epitelio celómico durante el desarrollo embrionario y en las células epiteliales de muchas neoplasias ováricas.

El CA 125 es útil en los casos de tumores precoces con el objetivo de ayudar en el diagnóstico de cáncer de ovario, y en caso de tumores avanzados valorar el pronóstico de la enfermedad. No obstante, los niveles muy elevados de Ca 125 se suelen correlacionar con estadios avanzados del cáncer de ovario con valores >65 u/ml en el 80% de las pacientes con cáncer de ovario, en ocasiones pueden estar elevado en circunstancias de benignidad tales como endometriosis, enfermedad pélvica inflamatoria o menstruación, entre otros. (Lazcano & Sanchez, 2003)

Es importante señalar que los valores del CA 125 pueden ser afectados por ciertos factores como el envejecimiento y la menopausia, en donde dichos valores suelen disminuir. El CA 125 como método único de detección oportuna no es útil debido a su baja sensibilidad y especificidad ya que no es un marcador órgano específico, por lo que hoy en día se realizan diferentes estudios clínicos que incluyen el uso multimodal del CA 125 en conjunto con ultrasonidos transvaginal y el uso de combinaciones de marcadores tumorales como la HCG, Alfafetoproteína, LDH.

El CA 125 constituye un examen auxiliar de fácil aplicación y acceso para la práctica clínica.

El cáncer de ovario es la sexta enfermedad más frecuente entre las mujeres, con aproximadamente 205.000 nuevos casos al año en todo el mundo. Representa entre el 4 y el 5% de los tumores femeninos.

En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales lo que representa el 5,1% de los cánceres entre las mujeres, por detrás de los de mama, colorrectales y de cuerpo de útero. La incidencia en nuestro país se puede considerar alta (tasa ajustada mundial en 2002: 9,9 nuevos casos/100.000 habitantes/año), con un ascenso lento pero constante desde los años 60. (AECC, 2011)

En Nicaragua poco se escucha hablar del cáncer de ovarios. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), este tipo de cáncer no tiene una incidencia mayor al cinco por ciento; sin embargo la doctora Aparna Kamat, directora de la División de Oncología del Houston Methodist Hospital, asegura que la mortalidad de este tipo de cáncer es del 75 por ciento, pues no se desarrollan síntomas y la mayoría de las mujeres llegan en etapa terminal, cuando el cáncer se ha esparcido en el cuerpo, lo que es preocupante. (Calero, 2016)

II. ANTECEDENTES

Un trabajo de Lu y cols. de junio de 2010 realizado sobre 3.200 pacientes post menopáusicas de entre 50 y 74 años de edad muestra la utilidad de la medición periódica del CA 125 como método de screening del cáncer de ovario para identificar grupos de riesgo, que denominaron algoritmo ROCA (*Risk of Ovarian Cancer Algorithm*), con un 99.7% de especificidad. Estos datos están siendo verificados en otros trabajos en progreso.

(Rivas & Herrera, 2011) En un estudio descriptivo, sobre epidemiología de cáncer de ovario incluyeron a 40 pacientes, con expediente completo con diagnóstico de cáncer de ovario, atendidas en la Unidad Médica de Alta Especialidad de Monterrey, encontraron que las 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario se encontraban alrededor de los 50 años de edad. El antecedente hereditario se registró en 17% de los casos y el más frecuente fue el cáncer de mama. Al momento del diagnóstico, 60% de las pacientes eran posmenopáusicas y 25% nulíparas. El marcador tumoral CA 125 se reportó aumentado en 40% de los casos, 38% tenía concentraciones normales y 22% no tenía determinación de CA 125. Un resultado negativo de CA 125 no excluye la enfermedad.

(Calvo & Gomez, 2002) Realizaron un estudio epidemiológico sobre detección precoz de cáncer de ovario, donde concluyeron que alrededor del 80% de los casos son diagnosticados en estadios finales de la enfermedad, con lo que la supervivencia se sitúa alrededor del 15% a los 5 años, porcentaje que por otra parte no se ha modificado en los últimos 30 años. Sin embargo, el carcinoma epitelial de ovario diagnosticado en el estadio I de la enfermedad presenta un porcentaje de supervivencia del 90% a los 5 años, de ahí la importancia de una detección precoz de la enfermedad. El interés en la detección precoz de esta enfermedad ha crecido con el descubrimiento de los marcadores tumorales asociados con el cáncer de ovario, en especial el CA125, y con una precisión diagnóstica mejorada día a día de la ecografía pélvica.

En el estudio de Vilchez sobre Factores relacionados con cáncer de ovario Se revisaron un total de 20 casos, en los cuales la edad promedio fue de 43 años, 45% de los pacientes con sobrepeso y obesidad, sin antecedentes familiares de cáncer, 43% usuarias de método de planificación. 25% de los valores de CA125 en niveles sugestivos de malignidad, 55% de

pacientes con datos ultrasonograficos para malignidad, la etapa I fue la más frecuente. Concluyeron que el factor de riesgo que mejor se asoció con cáncer de ovario fue las características ultrasonográficos seguido de la determinación de CA 125 para el cáncer epitelial de ovario.

Según Rivas – Corchado and Cols el 40 % de sus pacientes eran usuarios de un método de planificación familiar. El mismo estudio incluye el análisis de CA125 reportando que el 40% de sus pacientes tenían valores por arriba de lo normal 38% valores normales y 22% no contaban con la determinación del marcador. Concluyendo que el marcador CA 125 aun siendo un marcador inespecífico ayuda grandemente el diagnóstico y pronostico del cáncer de ovario.

III. JUSTIFICACIÓN

En la actualidad el cáncer de ovario ha representado para las féminas una problemática ya que este se encuentra entre los tipos de cáncer más comunes que afectan a esta población, El cáncer de ovario es por tanto difícil de diagnosticar precozmente, y esta es la principal causa de su elevada mortalidad.

A pesar de los avances en oncología, el pronóstico del cáncer de ovario sigue siendo malo por varias razones. En primer lugar, en las etapas iniciales de la enfermedad no hay síntomas o estos son mínimos e inespecíficos, haciendo muy difícil el diagnóstico clínico. Pueden ser encontrados de manera incidental durante un examen ginecológico o ecográfico de rutina, e incluso en estadios avanzados los síntomas suelen ser inespecíficos (molestias o cambios de hábito intestinal, dolor abdominal, etc.).

El interés por llevar a cabo este estudio surge de la preocupación que representa esta enfermedad que se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso de varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a tumor maligno lo que entorpece el diagnóstico y por ende el tratamiento rápido. En este estudio pretendemos destacar la importancia de la determinación del marcador tumoral CA125 en las pacientes que han sido diagnosticadas con cáncer de ovario y que están con tratamiento puesto que sirve para la valoración del éxito de la intervención quirúrgica, la reacción a la quimioterapia o radioterapia y detección de recidivas.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Se considera el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017?

Preguntas directrices

- ¿Cuáles son los factores de riesgo que predisponen a padecer cáncer de ovario?
- ¿Cuáles son los métodos diagnósticos y pruebas de laboratorio que ayudan al monitoreo de cáncer de ovario?
- ¿Qué relación existe del marcador CA125 y otras pruebas de laboratorio con el cáncer de ovario?

V. OBJETIVOS

Objetivo General

Analizar el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017.

Objetivos Específicos

1. Caracterizar a la población en estudio que se le practicó la determinación del marcador tumoral CA125, según edad.
2. Monitorear el tratamiento de las pacientes diagnosticadas en base a los resultados y el periodo que se realizaron las determinaciones del marcador tumoral CA125.
3. Relacionar el resultado del marcador CA125 con otros marcadores tumorales que puedan contribuir en el monitoreo del tratamiento contra el cáncer de ovario.

VI. MARCO TEÓRICO

6.1. Generalidades del aparato reproductor femenino

El aparato reproductor femenino está contenido principalmente en la cavidad pélvica y el periné, aunque durante el embarazo el útero se expande hacia el abdomen. Los componentes principales del aparato son:

- El útero, la vagina y trompas uterinas.
- Un ovario a cada lado.

Vagina

Es el órgano copular femenino. Se trata de un conducto fibromuscular distensible que se extiende desde el periné hasta la cavidad pélvica atravesando el suelo pélvico. El extremo interno del conducto se ensancha para formar una región denominada cúpula vaginal.

Útero

Es un órgano muscular hueco piriforme y de pared gruesa, situado en la pelvis menor, normalmente en anteversión con el extremo hacia delante en relación con el eje de la vagina y flexionado anteriormente en relación con el cuello uterino. (Castillo Cañadas, 2011)

Trompas uterinas

Se extienden desde cada lado del extremo superior del cuerpo del útero hacia la pared lateral de la pelvis y quedan encerradas dentro de los bordes superiores de las porciones del mesosalpinx de los ligamentos anchos del útero. Como los ovarios quedan suspendidos desde la cara posterior de los ligamentos anchos, las trompas uterinas pasan por su cara superior y terminan lateralmente en los ovarios.

Ovarios

Los ovarios se desarrollan en la parte alta de la pared abdominal posterior y después descienden antes del nacimiento, llevándose con ellos sus vasos, conductos linfáticos y nervios. Sin embargo, no migran a través del conducto inguinal hacia el periné, como aquellos, sino que se detienen pronto y adoptan su posición en la pared lateral de la cavidad pélvica.

Los ovarios son el lugar de producción de los óvulos. Los óvulos maduros son ovulados hacia la cavidad peritoneal y por lo general se dirigen hacia las aberturas adyacentes de las trompas uterinas mediante unos cilios situados en los extremos de éstas. (Gray, 2004)

6.2. Componentes básicos del ovario

a. Epitelio Superficial

La superficie externa de los ovarios se encuentra cubierta por una membrana epitelial de tipo simple, sin estratos. Las células que le constituyen pueden ser planas, cubicas o cilíndricas, en distintas regiones del mismo ovario. Esta membrana epitelial descansa sobre una delgada membrana basal.

b. Estroma ovárico

Con fines esquemáticos se distinguen dos tipos de estroma ovárico, el simple y el especializado.

Estroma ovárico simple: Es un tejido conjuntivo peculiar constituido por abundantes células uninucleadas, fusiformes y con escaso citoplasma; se encuentran distribuidas en grandes haces entrecruzados.

Estroma ovario especializado: se incluyen dos tipos celulares, el primero integrado por células hiliares, que son casi idénticas a las células de Leyding del testículo y que se identifican más fácilmente en mujeres pre menopáusicas, el segundo por células estromales modificadas, muy probablemente derivadas de las estromales de tipo fibroblástico y que participan en la formación de la unidad folicular.

c. Unidad folicular

Complejo tisular constituido por los siguientes elementos: Células foliculares, células gonocitarias, células tecales, cada una de estas células tiene un desarrollo dependiente de estímulos hormonales y, con excepción de las gonocitarias, tienen capacidad de producir hormonas esteroides. (Histología, s.f.)

6.3. Epidemiología

El cáncer de ovario es la cuarta neoplasia ginecológica, pero alrededor del 50% de las muertes por neoplasias femeninas son debidas al cáncer epitelial de ovario. La tasa de incidencia más

elevada se halla en los países industrializados, entre ellos los Estados Unidos de América (USA), Europa, Australia y Nueva Zelanda (9-17/100.000 mujeres-año). La Asociación Americana del Cáncer estimó que en el año 2004 se diagnosticarían 25.580 nuevos casos y de ellos 16.090 pacientes morirían por la enfermedad. La incidencia del cáncer de ovario varía según las áreas del mundo y el tipo de población estudiada. En USA la tasa de incidencia es mayor que en el Norte de Europa. Dentro de USA, la población de mujeres blancas y hawaianas es la que presenta un mayor riesgo comparado con el grupo de mujeres afro-americanas e hispanas con un riesgo medio y bajo respectivamente. (Daly, 2010)

La supervivencia global a los 5 años en el cáncer epitelial de ovario es del 49,7% según el volumen 26th of the FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer.

6.4. Cáncer

Cáncer es un término genérico que designa un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo; también se habla de tumores malignos o neoplasias malignas. Una característica del cáncer es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales y pueden invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, proceso conocido como metástasis. Las metástasis son la principal causa de muerte por cáncer. (Ferlay, J, 2012)

El cáncer puede empezar casi en cualquier lugar del cuerpo humano, el cual está formado de trillones de células. Normalmente, las células humanas crecen y se dividen para formar nuevas células a medida que el cuerpo las necesita. Cuando las células normales envejecen o se dañan, mueren, y células nuevas las remplazan. (Cancer, 2015)

El cáncer se produce por la transformación de células normales en células tumorales en un proceso en varias etapas que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno.

6.5. Cáncer de ovario

Los ovarios contienen numerosos tipos de células; todas ellas pueden sufrir degeneración maligna y requieren diferentes técnicas de imagen y protocolos terapéuticos.

Puede diseminarse por vía hematológica y linfática, y con frecuencia hace metástasis directamente en la cavidad peritoneal, permitiendo el paso de las células tumorales a lo largo de los conductos paracólicos y sobre el hígado. A partir de allí la enfermedad puede extenderse con facilidad, por desgracia muchas pacientes acuden a la consulta tarde, con una enfermedad metastásica y difusa. (Gray, 2004)

El cáncer de ovario es un crecimiento descontrolado de las células del ovario, de modo que éstas se vuelven anormales. Los ovarios están compuestos por tres tipos principales de células y cada tipo de célula se puede desarrollar en un tipo diferente de tumor, la extensión a otras zonas de la pelvis y del abdomen es el desencadenante de los primeros síntomas tanto locales como generales. (Gutiérrez, 2012)

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

El tipo más frecuente de cáncer de ovario es el epitelial, que representa aproximadamente un 90% de los tumores primarios de ovario. En el grupo de los cánceres no epiteliales menos comunes destacan dos subtipos: los tumores malignos de células germinales y los tumores de los cordones sexuales (Billiau, 2014)

6.6. Estadíos del cáncer de ovario

El estadio de la enfermedad, definido como el grado de la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico solo suele ser establecido después de la evaluación intraoperatoria de toda la cavidad abdominal incluyendo todas las áreas de riesgo de metástasis. (Soper, 2000)

El cáncer de ovario tiene predilección para diseminarse dentro de la cavidad abdominal y a los ganglios. El cáncer de ovario se clasifica en estadios según la extensión del tumor dentro del propio ovario, de la pelvis, el abdomen y el resto del cuerpo. En función del grado de

extensión de la enfermedad clasificamos a las pacientes en 4 estadios o etapas al diagnóstico: (AECC, 2011)

6.6.1. Etapa I

El tumor está localizado en el ovario.

Ia: El tumor afecta a un solo ovario y no hay ascitis. No existe tumor en la superficie externa, cápsula íntegra.

Ib: El tumor afecta a ambos ovarios y no hay ascitis. No existe tumor en la superficie externa, cápsula íntegra.

Ic: El tumor afecta a uno o ambos ovarios, con tumor en la superficie, o con cápsula rota, o con ascitis conteniendo células malignas.

6.6.2. Etapa II

El tumor se ha extendido a órganos de la pelvis (como el útero) pero no ha salido de esta zona.

Ia: Extensión y/o metástasis al útero y/o trompas.

Ib: Extensión a otros tejidos pélvicos.

Ic: Tumor Ia o Ib con tumor en la superficie, o con cápsula rota o con ascitis conteniendo células malignas o con lavado peritoneal positivo.

6.6.3. Etapa III

El tumor ha podido afectar los ganglios linfáticos regionales o ha pasado al abdomen (la superficie peritoneal del abdomen o de estructuras del abdomen).

IIIa: Tumor limitado a la pelvis menor con ganglios negativos, pero con afectación microscópica de las superficies peritoneales abdominales.

IIIb: Tumor en uno o ambos ovarios con implantes neoplásicos en la superficie peritoneal que no excedan de 2 cm. Ganglios negativos.

IIIc: Implantes en abdomen de más de 2 cm y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos.

6.6.4. Etapa IV

Tumor en uno o ambos ovarios con metástasis a distancia se ha extendido a otros órganos como el pulmón, el hígado o ganglios del cuello. La mayoría de pacientes se diagnostican en etapas III y IV por la ausencia de técnicas eficaces de diagnóstico precoz. (ASACO, 2012)

6.7. Clasificación de los Tumores del Ovario

6.7.1. Tumores epiteliales

La mayoría de los tumores ováricos epiteliales son benignos, no se propagan y generalmente no conducen a enfermedades graves. Existen varios tipos de tumores epiteliales benignos, incluidos los cistoadenomas serosos, los cistoadenomas mucinosos y los tumores de Brenner.

6.7.1.1. Tumores Serosos

Los tumores serosos papilares son los más prevalentes en los estadios avanzados del cáncer epitelial de ovario (60% de todos los cánceres epiteliales de ovario), no suelen alcanzar tamaños superiores a los 20cm y suelen ser bilaterales en más del 60% de las ocasiones. Solo un tercio de los casos se encuentran en este estadio, los adenocarcinomas serosos del ovario presentan una asociación muy elevada con la presencia de metástasis peritoneal y con marcadas elevaciones del marcador tumoral CA 125. (Seidman, 2003)

6.7.1.2. Tumores Mucinosos

Se parecen en varios aspectos a los serosos, aunque son menos comunes, tomando un 25% de todas las neoplasias del ovario. Ocurren principalmente en mujeres de edad adulta, siendo muy raros antes de la pubertad y después de la menopausia. (Prat, 2007)

6.7.1.3. Tumores Endometrioides

No debe considerarse maligno ya que casi nunca hace metástasis. Sin embargo, se pueden presentar transformaciones malignas que pudieran estar relacionadas con un tumor similar fuera del ovario; tales tumores son el resultado de un segundo tumor primario o de una ruptura del tumor primario endometrial. (Norris, 2012)

6.7.2. Tumores de células germinales

Los tumores de células germinales son todas aquellas neoplasias cuyo origen se encuentra en las células germinales primitivas de la gónada embrionaria. Usualmente forman los óvulos en las mujeres y los espermatozoides en los hombres. La mayoría de los tumores ováricos de células germinales son benignos, aunque algunos son cancerosos y pueden poner en riesgo la vida. Corresponden al 20% de todos los tumores ováricos, presentándose con mayor frecuencia en mujeres de 20 a 30 años.

6.7.2.1. Disgerminoma

Este tipo de cáncer es poco común, pero es el cáncer ovárico de células germinales más común. Por lo general afecta a mujeres adolescentes o de entre 20 y 29 años de edad. Los disgerminomas se consideran malignos (cancerosos), pero la mayoría no crece ni se extienden con mucha rapidez. Cuando están circunscritos al ovario, más del 75% de las pacientes se curan mediante la extirpación quirúrgica del ovario, sin ningún otro tratamiento.

6.7.2.2. Teratoma

Este tumor de células germinales tiene una forma benigna llamada teratoma maduro y una forma cancerosa llamada teratoma inmaduro. El teratoma maduro es, por mucho, el tumor ovárico de células germinales más frecuente. Es un tumor benigno que por lo general afecta a mujeres en edad de procreación (desde jóvenes adolescentes hasta los 49 años). Los teratomas inmaduros son un tipo de cáncer. Se presentan en niñas y mujeres jóvenes, por lo general menores de 18 años. Estos tumores cancerosos son poco frecuentes y contienen células que se asemejan a tejidos embrionarios o fetales. (Society, Cancer de Ovario, 2014)

6.7.2.3. Coriocarcinoma no gestacional

El coriocarcinoma no gestacional del ovario es una neoplasia rara originada en las células germinales. En su mayoría son tumores mixtos de células germinales, y sólo se han descrito treinta casos de coriocarcinoma no gestacional ovárico puro. (Deptti, 2001)

6.7.3. Tumores de cordones sexuales-Estroma

Es una neoplasia ovárica muy infrecuente. Siendo clásicamente incluido en la categoría de tumores del estroma sexual inclasificables, es considerado un tumor con entidad propia, diferenciándose de los de la granulosa y de Sertoli-Leidyg.

6.7.3.1. Fibromas

Los fibromas son bultos de células musculares lisas que se agrupan para formar una masa firme, normalmente en la pared uterina o sobre ella, pero a veces se encuentran en la cavidad uterina o matriz. Los fibromas pueden ser muy pequeños o lo suficientemente grandes para distorsionar el útero. Es posible tener más de un fibroma a la vez, en diferentes partes del útero.

6.7.3.2. Fibrosarcoma

La OMS lo define como un tumor maligno que se caracteriza por la presencia de haces entrelazados de fibras de colágeno formadas por las células tumorales y por la ausencia de otros tipos de diferenciación histológica. (Mahiques, 2011)

6.7.3.3. Tumor de células de Leydig

Es un tipo de neoplasia muy raro que suele presentarse en mujeres postmenopáusicas, con una media de edad de 58 años, y se asocian a un cuadro de hirsutismo y virilización en el 75% de los casos, con valores plasmáticos elevados de testosterona. (Yebenes, 2005)

6.8. Manifestaciones clínicas

En la mayoría de las ocasiones, hasta en un 70%, el cáncer de ovario se presenta como enfermedad avanzada, ya que debido a la localización anatómica de los ovarios, no suelen dar sintomatología hasta que se conforma una gran masa pélvica o hay diseminación peritoneal o ascitis. (Antillon, 2000)

En estadios precoces, las pacientes suelen estar asintomáticas y el diagnóstico del cáncer de ovario suele ser un hallazgo casual durante el transcurso de una exploración ginecológica rutinaria.

Inicialmente, la clínica suele comenzar como:

- Molestias abdominales inespecíficas
- Distensión abdominal, ya sea por grandes masas o por ascitis.
- Náuseas y molestias urinarias o intestinales.
- Saciedad precoz con pérdida de peso y estreñimiento en el caso de diseminación a nivel intestinal.

6.9. Factores de riesgo

6.9.1. Predisposición Genética

Mutaciones hereditarias en los genes BRCA1 y/o BRCA2 incrementan el riesgo de desarrollar cáncer de ovario las mujeres con una pesada carga familiar de cáncer de mama y de ovario, o que tienen una historia conocida de una mutación BRCA deben ser consideradas con mayor riesgo de cáncer de ovario. (Romero., 2017)

6.9.2. Edad

El riesgo de padecer cáncer de ovario aumenta con la edad. El cáncer de ovario es poco común en las mujeres menores de 40 años, y la mayoría de los cánceres ováricos se origina después de la menopausia. La mitad de todos los cánceres de ovario se encuentran en mujeres de 63 años o más.

6.9.3. Edad del primer ciclo menstrual y menopausia

La edad temprana de menarquía (primer período menstrual) y edad avanzada de menopausia, están asociados con un aumento de riesgo.

6.9.4. Endometriosis

Mujeres que tienen endometriosis pueden estar en un riesgo mayor de cáncer de ovario.

6.9.5. Índice de masa corporal

Varios estudios han analizado la relación entre la obesidad y el cáncer de ovario. En general, parece que las mujeres obesas (aquellas con un índice de masa corporal de al menos 30) tienen un mayor riesgo de cáncer de ovario.

6.9.6. El tabaco

El tabaquismo parece estar firmemente asociado con la aparición de lesiones en el ovario precancerosas y cáncer. El tabaquismo se encuentra entre los cofactores ambientales más uniformemente identificados con la probabilidad de influir en el riesgo de padecer cáncer de ovario; los estudios revelan que el riesgo para las fumadoras actuales al menos duplica el de las no fumadoras. (ACCP, 2012)

6.10. Diagnóstico

6.10.1. Exploración abdominal y tacto

La exploración física demuestra tumoración abdominal palpable entre un 40 y un 70%, con el cáncer ovárico avanzado, el médico puede encontrar un abdomen hinchado con frecuencia debido a la acumulación de líquido (llamado ascitis).

6.10.2. Ecografía

La ecografía es la técnica de imagen de elección ya que permite realizar un examen de la pelvis en tiempo real, y ha demostrado ser útil para detectar masas anexiales que no han sido previamente palpadas. De momento es el único método de imagen que tiene acceso tanto transabdominal como transvaginal. (Cajal, Garcia , & Gonzalez , 2007)

6.10.3. Ecografía transvaginal

Se han desarrollado técnicas que combinan la detección del marcador tumoral CA 125 en sangre con la ecografía transvaginal. Se ha observado que esta combinación es capaz de detectar el 90% de los casos de cáncer de ovario, mientras que el uso exclusivo de la ecografía reduce el índice de detección hasta el 75%. Cabe destacar que el Instituto Nacional de Cancer, en sus recomendaciones para la prevención del cáncer de ovario, recomienda esta combinación de pruebas en pacientes con alto riesgo genético.

6.11. Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales son sustancias de carácter bioquímico que se asocian a la presencia de un tumor, resultando identificable en los fluidos biológicos (como sangre, orina, líquido del peritoneo o de quistes) (Naz, 2014)

También denominados marcadores biológicos o biomarcadores, se definen como moléculas, sustancias o procesos que se alteran cualitativa o cuantitativamente como resultado de una condición precancerosa o un cáncer, detectables mediante una prueba de laboratorio en sangre, en líquidos orgánicos o en tejidos. La naturaleza de los marcadores tumorales es muy variable: va desde ácido nucleico, ADN o ARN, una proteína o un péptido. (Campuzano Maya, 2010)

Los usos potenciales de los marcadores tumorales incluyen:

- Monitorización de pacientes con un cáncer establecido para detectar recurrencia.

- Detección temprana de tumores en pacientes asintomáticos.
- Ayuda en el diagnóstico de pacientes sintomáticos.
- Vigilancia de individuos con alto riesgo de sufrir cáncer.
- Estrategias de prevención primaria como la quimio-prevención.

6.12. Principales marcadores tumorales

6.12.1. Antígeno de cáncer 125

El CA 125 (carbohidrato antígeno 125) es un marcador tumoral del cáncer de ovario. Se trata de una glicoproteína con un peso molecular de 10 millones de daltones, una de las proteínas más grandes que han sido identificadas. El nombre es dado, ya que reacciona con un anticuerpo monoclonal denominado originalmente como el OC-125. (Sreekumari V, 2011)

Es un determinante antigénico definido por un anticuerpo IgG monoclonal. Se encuentra asociado con una glicoproteína de alto peso molecular de 220 kDa, que se expresa en el epitelio celómico durante el desarrollo embrionario fetal; este epitelio se alinea en las cavidades corporales y envuelve los ovarios. Es el marcador tumoral más utilizado en ginecología oncológica para el diagnóstico y seguimiento del cáncer epitelial de ovario y se detecta hasta en el 80%, especialmente en el tipo no mucinosos. (Contreras N, 2006)

Función del CA 125

Esta glicoproteína se presenta en condiciones fisiológicas en el endotelio de las trompas de Falopio, endometrio, endocervix, ovario, (solo en caso de quistes de inclusión, metaplasia epitelial), pleura, peritoneo y pericardio. Tiene una vida media plasmática de 6 días y tarda un mínimo de dos semanas en normalizarse tras una intervención quirúrgica. Se ha visto que su elevación ocurre antes de los 18 meses del diagnóstico de cáncer de ovario. (Dennis S. Chi, 2000)

Valores del CA 125

Se ha determinado un punto de corte de 0 a 35U/ml para distinguir las concentraciones normales de las anormales. Este umbral se ha aceptado como el estándar en la mayor parte de los laboratorios.

Importancia clínica de CA 125

El CA 125 se usa principalmente en el manejo del tratamiento del cáncer ovárico. En las mujeres con cáncer ovárico que están siendo tratadas con quimioterapia, una disminución en el nivel de CA 125 generalmente indica que el cáncer está respondiendo al tratamiento. Por otro lado, un aumento en los niveles de CA 125 durante o después del tratamiento puede indicar que el cáncer no está respondiendo a la terapia o que algunas células cancerosas permanecen aún en el cuerpo. Los médicos también llegan a utilizar los niveles de CA 125 para supervisar una recaída de los pacientes con cáncer ovárico. (Juarez Cardenas, 2006)

El nivel preoperatorio del CA 125 se considera un importante factor pronóstico del cáncer de ovario en su etapa inicial, habiéndose considerado como el más poderoso indicador para la supervivencia. En el cáncer de ovario avanzado, el valor preoperatorio de CA 125 no parece tener la misma correlación con la supervivencia, pero el descenso de sus cifras durante los primeros ciclos de la quimioterapia, si es un importante predictor de la evolución de las pacientes.

El cáncer de ovarios, incluso cuando está avanzado, por lo general está confinado al abdomen y a la pelvis, y es difícil de detectar con radiografías. Debido a esto, el CA 125 es generalmente la manera más fácil y eficaz de medir la respuesta al tratamiento o detectar la recurrencia de cáncer en un paciente. (Juarez Cardenas, 2006)

6.13. Relación del CA125 con otras pruebas

6.13.1. Epidídimo humano Proteína 4 (HE4)

La detección de marcadores tumorales es de utilidad en la presunción diagnóstica. El CA125 es el más utilizado de los antígenos asociados al cáncer ovárico. Recientemente ha surgido un nuevo marcador, HE4 (Human Epididymis Protein 4), complementario a CA125 en el diagnóstico de tumores de ovario, HE4 se sobre expresa en carcinoma epitelial de ovario pero no en condiciones normales como embarazo, endometriosis, quistes benignos de ovario, entre otras como si puede elevarse el CA125. (Pugliessi, 2011)

La proteína epididimal humana 4 (HE4) pertenece a la familia de proteína acidas séricas con núcleo de 4 enlaces disulfuro (WFDC), proteínas con posibles propiedades inhibitoras de la tripsina. El gen HE4 codifica una proteína de 13 kD, aunque en su forma glucosilada madura

tiene aproximadamente 20-25kD. Fue identificada por vez primera en el epitelio del epidídimo distal, se expresa en varios tejidos normales, incluidos los epitelios de los tejidos respiratorios y reproductivos, así como en el tejido del cáncer ovárico. Además de su expresión a nivel celular, se ha detectado HE4 secretada a niveles elevados en el suero de pacientes con cáncer ovárico. (Lindälvs, 2014)

El uso combinado de estos marcadores permite detectar la enfermedad en estadios tempranos, con posibilidad de instaurar la terapéutica correspondiente a tiempo y aumentar la sobrevivencia del paciente. Además, publicaciones recientes remarcan la importancia de distinguir entre enfermedad maligna y el direccionamiento de estos pacientes hacia cirujanos especialistas en ginecología. (Pugliesi, 2011)

6.13.2. Alfetoproteína α -FP

La alfafetoproteína (AFP, por sus siglas en inglés) es una glicoproteína formada en el feto en desarrollo que ha sido utilizada desde 1963 como marcador tumoral para el carcinoma hepatocelular (HCC); se ha establecido su detección en estos pacientes como prueba rutinaria en la clínica. Tras el nacimiento, los niveles séricos de este marcador disminuyen a valores inferiores a 10 U/ml. Además, pueden encontrarse niveles aumentados en otras patologías benignas del hígado, como la hepatitis aguda y crónica. (M., 2010)

En ausencia de cáncer, las elevaciones séricas de α -fetoproteína se limitan al segundo y tercer trimestre del embarazo y en pacientes con enfermedades hepáticas y en pacientes con enfermedades hepáticas de diversa índole. Entre las neoplasias que aumentan los niveles de este marcador se encuentran, el hepatocarcinoma, carcinoma gástrico y de páncreas, así como algunos tumores de células germinales del ovario o testículo. (García Conde & Díaz Rubio, 2000)

La determinación sérica seriada de los niveles sanguíneos de α -fetoproteína, permite monitorizar la respuesta de estos tumores al tratamiento. Los tumores de células germinales de testículo y ovario o de localización extragonadal, especialmente si contienen elementos del saco embrionario, también cursan con elevación de los niveles séricos de α -fetoproteína. (García Conde & Díaz Rubio, 2000)

6.13.3. Deshidrogenasa láctica (LDH)

Esta enzima se encuentra presente en prácticamente todos los tejidos, por lo que puede elevarse en cualquier tumor y en una diversidad de patologías benignas como infarto agudo de miocardio, hepatitis, etc. Con baja sensibilidad y especificidad como marcador tumoral. La LDH se relaciona principalmente con la «carga tumoral». Se ha considerado de valor pronóstico importante en pacientes con tumores de células germinales, principalmente en la investigación de recidiva. En el cáncer de ovario, se eleva particularmente en los carcinomas indiferenciados y sus niveles se relacionan con el estadio tumoral. (Contreras N, 2006)

6.13.4. Inhibinas

Esta son familia de factores de crecimiento producidas principalmente en los folículos ováricos, los niveles séricos de esta sustancias se muestran elevados en las mujeres postmenopáusicas con cáncer de ovario, principalmente el tumores de células granulosas, la inhibina es menos efectiva como marcador de cáncer ovárico en las mujeres premenopáusicas, cuando los niveles circulantes son apreciables y varían en todo el ciclo menstrual. La inhibina completa a otro marcador de cáncer ovárico, el CA 125, en cuanto a que cada uno se desempeña mejor con diferentes subtipos de cáncer ovárico. La inhibina es el mejor marcador de GCTs y del subtipo mucinoso del carcinoma epitelial, mientras que el CA 125 es mucho mejor para detectar los subtipos seroso y endometriode del carcinoma epitelial”. (Letters, 2007)

6.14. Período de monitoreo del tratamiento y solicitud del marcador tumoral CA 125

Este examen de sangre se emplea a menudo para vigilar a las mujeres a quienes se les ha diagnosticado cáncer ovárico, medir el CA 125 con el tiempo es una buena herramienta para determinar si el tratamiento para el cáncer de ovario está funcionando. Después de la cirugía y la quimioterapia, las personas deben hacerse el examen cada 2 a 4 meses durante los primeros 2 años, seguidos de cada 6 meses durante 3 años y luego anualmente. El examen para CA 125 también se puede hacer si una mujer tiene síntomas o resultados en una ecografía que sugieran la presencia de cáncer ovárico. (Chen, 2014)

6.15. Falsos positivos y falsos negativos

6.15.1. La monitorización de la respuesta

La determinación de este marcador tumoral es de gran ayuda en el diagnóstico, el pronóstico, la detección precoz de recidiva y la monitorización terapéutica del cáncer de ovario, puesto que se encuentra elevado en el 50% de las pacientes con cáncer de ovario en estadio I y en el 90% con estadio II, siendo de gran interés para la detección precoz del carcinoma de ovario. (Jiménez & Allende, 2001)

Una utilidad potencial del CA 125 es la monitorización de las respuestas al tratamiento con citostáticos en enfermas con carcinoma de ovario en estadios avanzados (IIB-IV). Para algunos autores, si el nivel del marcador CA 125 está por encima de 70 U/ ml antes del tercer ciclo, el pronóstico es malo. Para otros la reducción del marcador por debajo de 35 U/ ml tras tres ciclos de quimioterapia indica una buena respuesta a la quimioterapia. El CA 125 refleja cambios en el tamaño del tumor durante la quimioterapia o en el periodo de seguimiento tras la finalización del tratamiento. Es por ello que su mayor utilidad es la monitorización de pacientes con cáncer ovárico para la respuesta al tratamiento y para recurrencia de la enfermedad. (GJ & Kenemans , 2000)

Así como es de gran utilidad en el monitoreo, el CA 125 tiene un porcentaje de falsos negativos que puede haber tras finalizar la quimioterapia en pacientes con carcinoma de ovario avanzado. El taxol puede dar lugar a un aumento de los niveles del CA 125 sin que sea consecuencia de la presencia o empeoramiento de la enfermedad. La elevación del CA 125 en pacientes tratadas con taxol (sin que exista progresión de la enfermedad) se explica en base a que el taxol como algunas citoquinas puede incrementar la síntesis o liberación del CA 125. (Jiménez & Allende, 2001)

6.15.2. En el seguimiento

El objetivo de la determinación del CA 125 en el seguimiento de una enferma con carcinoma de ovario es detectar precozmente una recurrencia, bien tras el tratamiento complementario en pacientes con carcinoma de ovario en estadios iniciales o tras la remisión completa en enfermas con enfermedad avanzada. La determinación del CA 125 en el seguimiento puede

adelantar el diagnóstico de la recurrencia (antes de ser evidenciada por medios radiológicos) entre 1 y 17 meses, con una mediana de 3-4 meses. Sin embargo, no sabemos si su determinación contribuye a aumentar la supervivencia de las enfermas. (GJ & Kenemans , 2000)

Existen otras situaciones que originan falsos positivos y falsos negativos del marcador CA 125 en cáncer de ovario. Por ejemplo, en las primeras semanas tras la laparotomía este marcador puede estar elevado sin presencia de enfermedad neoplásica. También puede haber un aumento de falsos negativos en enfermas con tumor residual mínimo por un incremento de ciertos factores de crecimiento, ya que in vitro alguno de ellos, al igual que los corticoides, inhiben algún paso de la ruta bioquímica de síntesis del CA 125, mientras que otros factores y citocinas elevar la expresión de este marcador (G, Marth , & Fuchs , 1999).

6.16. Método

6.16.1. Electro quimioluminiscencia

La tecnología de la electroquimioluminiscencia se basa principalmente en la utilización de dos componentes principales: Tris-bipiridil-rutenio y tripropilamina. Ambos componentes mencionados participan activamente en el proceso de excitabilidad de la reacción electroquimioluminiscente. (Ferreya Hurtado, 2011)

Para el desarrollo de los inmuno ensayos se utiliza un éster de N- hidroxisuccinimida de un complejo de rutenio (bpy), este componente tiene la facilidad de acoplarse a los grupos aminos de los prótidos, haptenos, etc.

La reacción de electroquimiluminiscencia tiene lugar en la superficie de los electrodos de platino, en esta superficie se forma un campo eléctrico por la utilización de un voltaje determinado. Los componentes ya mencionados sufren excitación por pérdida de un electrón en su configuración electrónica. Este voltaje transforma la tripropilamina en radical TPA, debido a la pérdida de un electrón y un protón.

En el caso del rutenio hay una sola perdida de un electrón este componente formado recibe el nombre de catión de rutenio este reacciona de esta manera con el radical TPA,

produciéndose un fenómeno llamado reducción, a través de esta reducción se produce la emisión de fotones a una longitud de onda de 620nm.

El cual el fotomultiplicador los capta y transforma en absorbancia, esta señal final resultante lo enfrenta al factor de calibración para encontrar una concentración conocida. (Ferreira Hurtado, 2011)

a. Antígeno Carbohidrato (Ca125)

Principio: Técnica de Sándwich con una duración total de 18min.

1° Incubación: 20ul de muestra, un anticuerpo monoclonal anti-Ca125 II biotinilado y anticuerpos monoclonales específicos anti-Ca125 II, marcados con quelato de rutenio forman un complejo sándwich.

2° Incubación: Después de la incorporación de partículas recubiertas de estreptavidina, el complejo formado se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de lectura, donde por magnetismo, las macropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrón, los elementos no fijados se eliminan posteriormente con el reactivo procell. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimio luminiscente cuya emisión de luz se mide directamente con una foto multiplicadora.

b. Lactato Deshidrogenasa (LDH)

Principio: Ensayo por rayos ultravioletas

La lactato-deshidrogenasa cataliza la reacción del L-lactato a piruvato; durante este proceso, la NAD⁺ se reduce a NADH la velocidad inicial de formación de NAD es directamente proporcional a la actividad catalítica de la LDH. Se determina midiendo el aumento de la absorbancia a 340nm.

c. Alfetoproteína (AFP)

Principio: Los reactivos esenciales requeridos para realizar un ensayo inmunoenzimométrico incluyen anticuerpos de alta afinidad y especificidad (enzimático e inmovilizados), que tienen un reconocimiento de epítopes claramente diferenciado, en exceso, y antígeno nativo. De acuerdo con este procedimiento, la inmovilización ocurre

durante el ensayo en la superficie de un pozo de microplacas a través de la interacción de la streptavidina que recubre los pozos y el anticuerpo anti marcador específico monoclonal con biotina que se agrega al ensayo.

Al mezclar el anticuerpo monoclonal con biotina, el anticuerpo marcado con enzima y el suero que contenga el antígeno nativo, se presenta una reacción entre el antígeno nativo y los anticuerpos, sin competencia ni obstáculos estéricos, para formar así un complejo soluble en sándwich.

La interacción se ilustra mediante la siguiente ecuación: $K_a \text{ Enz Ac} + \text{Ag CM} + \text{BtnAc (m)}$
 $\text{Enz Ac} \cdot \text{AgCM} \cdot \text{Btn Ac (m)}$

$K_a \text{ BtnAc (m)}$ = Anticuerpo monoclonal con biotina (cantidad en exceso) Ag CM = Antígeno marcador de cáncer (cantidad variable) Enz Ac = Anticuerpo marcado de enzima (cantidad en exceso) $\text{EnzAc} \cdot \text{AgCM} \cdot \text{BtnAc (m)}$ = Complejo en sándwich antígeno- anticuerpos.

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de corte transversal con el objetivo de analizar el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA 125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017.

7.2. Universo

El universo estuvo conformado por 98 pacientes, de muestras remitidas al área de Pruebas especiales de bioquímica del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA.

7.3. Muestra

Estuvo conformado por un total de 48 pacientes diagnosticadas correspondiente al 49% del universo de pacientes, a las cuales se les realizó el marcador tumoral CA125 para cáncer de ovario.

7.4. Tipo de muestreo

No probabilístico por conveniencia utilizando los siguientes criterios de inclusión.

- Datos de caracterización de las pacientes (edad).
- Pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario.
- Estudios previos de los marcadores tumorales CA125, Alfafetoproteína, LDH.

7.5. Recolección de la información

Se solicitó el debido permiso haciendo uso del instrumento de recolección de la información que fue una hoja de consentimiento informado, dirigido al responsable del área de pruebas especiales de bioquímica del CNDR-MINSA, para obtener los resultados de marcadores tumorales para cáncer de ovario con el fin de procesar la información, de manera confidencial.

7.6. Instrumento

Se obtuvieron los datos mediante una ficha de recolección que incluía datos tales como edad, resumen clínico y valores de resultados del marcador tumoral CA 125 y otros marcadores, haciendo revisión de las órdenes y base de datos del área de pruebas especiales del CNDR.

7.7. Procesamiento de la información

Una vez obtenida la información se realizó una base de datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistic Versión 19, este es un programa que facilita la ejecución de datos consiguiendo resultados de manera concreta y sencilla para la obtención de frecuencias y porcentajes, posteriormente se inició el análisis de la información de acuerdo a los objetivos planteados, utilizando el procesador de texto Microsoft Word 2013, se utilizó Microsoft Excel 2013 y GraphPad Prism versión 5 para la elaboración de tablas y gráficos, y para la presentación de la información se utilizó Power Point 2013.

7.8. Procedimiento técnico

1. Las muestras son recepcionadas de las unidades de salud.
2. Se digita la muestra en el sistema de base Infinity con sus nombres, apellidos, edad y procedencia.
3. Se etiqueta la copa con el paciente con un código de barras para así el equipo Cobas e411 pueda procesarlo.
4. Se agrega 250 µl de muestra suero a una copa para su respectivo análisis.
5. Se utiliza como control de calidad un Preci-control Tumor Marker 1 (control Normal) lote numero: 187 733-90 y preci-control Tumor Marker 2 (control patológico) lote numero: 187 734-90.
6. Durante el escaneo de la muestra el lector de código de barras digitaliza la información incluida en los tubos de muestra primarios, calibradores, o controles con códigos de barras y se transmite al software.
7. Se procede al análisis de la muestra después de un control exitoso en el equipo cobas e 411.

VIII. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

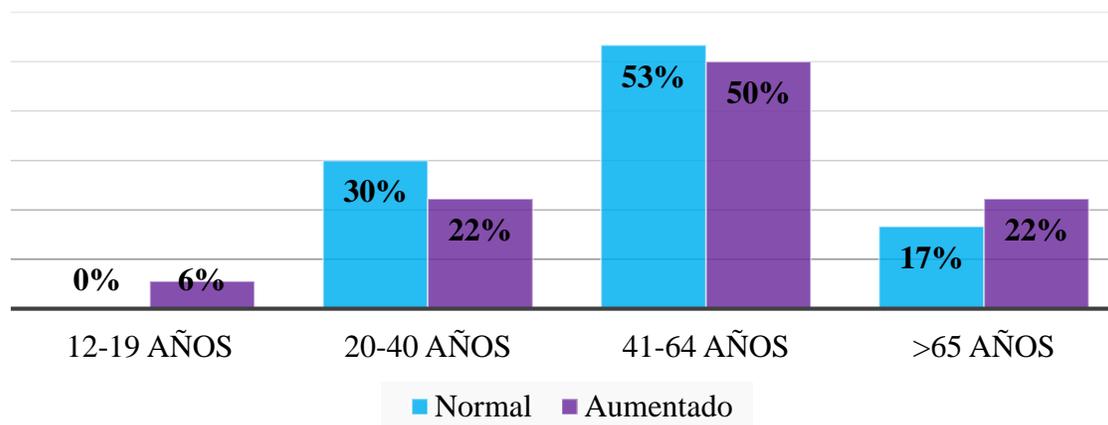
Variable	Subvariable	Indicador	Valor	Criterio
Caracterización de la población	Edad	12-19 años	Si-No	Adolescente
		20-40 años	Si-No	Adulto Joven
		41-64 años	Si-No	Adultez
		>65 años	Si-No	Adulto Mayor
Monitoreo de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario	Concentración	Normal	Si-No	<35 U/ml
		Aumentado	Si-No	>35U/ml
	Tiempo	0-3 meses	Si-No	
		3-6 meses	Si-No	
		6-9 meses	Si-No	
		9-12 meses	Si-No	
1-2 años	Si-No			
Relación de marcadores CA125 y otros marcadores tumorales	CA 125	U/ml	0-35	Normal
			>35	Aumentado
	Alfafetoproteína	U/ml	0.0-5.8	Normal
			>5.8	Aumentado
	LDH	U/L	<135	Disminuido
			135-214	Normal
			>214	Aumentado

IX. ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Gráfico 1. Caracterización de la población en estudio que se le practicó la determinación del marcador tumoral CA125, según edad.

Se analizaron los datos según la variable edad, presentando un mayor porcentaje las edades entre 41-64 años, obteniendo 16 casos con valores normales, correspondientes a un 53% y 9 casos con valores aumentados para un 50%, seguidamente de las edades entre 20-40 años, con 9 casos con valores normales, que corresponde a un 30% y 4 casos con valores aumentados que corresponde a 22%, edades >65 años con 5 casos con valores normales, para un 17% y 4 casos con valores aumentados 22%, las edades entre 12-19 años, 1 caso con valores aumentados equivalente al 6%.

Edad de los pacientes



Fuente: Resultados de laboratorio

El riesgo de padecer cáncer de ovario aumenta con la edad. Mientras que algunas mujeres de 20 o 30 años de edad pueden tener cáncer de ovario, la gran mayoría de los casos se diagnostican por encima de los 45 años. (Society, Cancer de Ovario, 2014)

La distribución de la población por edad es importante para el diagnóstico de la enfermedad, este estudio comprende edades desde 12 años a mayores de 65 años, de los resultados que se obtuvieron con valores aumentados son las pacientes que se encuentran entre las edades de 41-64 años, seguido de las pacientes entre 20-40 años, por otro lado también están las

pacientes afectadas mayores a 65 años y un caso de una paciente en edad adolescente entre los 12-19 años de edad, observando de esta manera que la edad es un factor debido a que la afectación de cáncer de ovario aumenta con la edad de forma que el pico de incidencia se halla en el inicio de la sexta década, lo que coincide con nuestro estudio ya que tenemos la mayor parte de los casos de pacientes con valores aumentados en monitoreo entre las edades de 41-64 años, debido a que se encuentran en procesos reproductivos, en donde se pueden presentar problemas de fertilidad, procesos menopáusicos o postmenopáusicos, favoreciendo de esta manera el crecimiento descontrolado de células anormales en uno o dos ovarios además de la edad otro factor pronóstico con valor independiente es el estado general de la paciente puesto que la respuesta va a ser mejor en las pacientes en las que su sistema responda al tratamiento de quimioterapia de manera idónea, por lo tanto va a indicar una mejor tasa de supervivencia. En el estudio de Ignacio Barneto Aranda, médico de la superintendencia de servicios de salud de Argentina, se describía que más del 70% de pacientes de su investigación habían sido diagnosticadas cuando el estadio del cáncer estaba avanzado y se había desarrollado más allá del ovario. (Barneto, 2005)

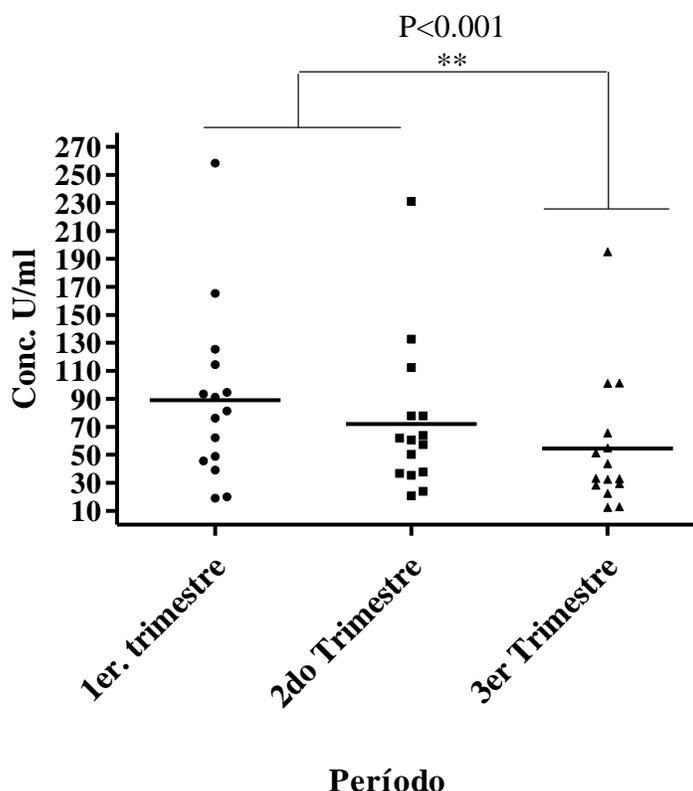
Si bien en los resultados obtenidos también había un porcentaje considerable de pacientes entre 20-40 años sin embargo en este rango de edad el pronóstico de la enfermedad es mejor en mujeres jóvenes, esto debido a que presentan con frecuencia tumores en estadios iniciales con grado histológico bajo y menor cantidad de tumor residual tras la cirugía inicial con lo cual la respuesta por parte del organismo ante la enfermedad es mejor.

El cáncer de ovario es una afectación que no discrimina edades, existen grupos que por múltiples razones se ven más afectadas, según MsC Laura María Pons en su artículo Cáncer de ovario revela alta incidencia en la etapa del climaterio entre las edades de 35 y 65 años, su evolución silente entorpece el diagnóstico temprano lo que hace que el 60% de los casos se detecte en etapa avanzada.

Grafico 2. Monitorización del tratamiento de las pacientes diagnosticadas en base a los resultados y el periodo que se realizaron las determinaciones del marcador tumoral CA125.

2.1. Determinaciones trimestrales

En el grafico se muestran tres determinaciones que se les realizó a 15 pacientes en un periodo de tres meses es decir trimestral en un año, a pacientes que están siendo tratadas contra cáncer de ovario, de acuerdo a los datos que se obtuvieron en el primer y segundo trimestre hay 13 pacientes con valores aumentados para un 87% y 2 pacientes con valores normales para un 13%, en el tercer trimestre se obtuvo que de las 13 pacientes con valores aumentados en los trimestres anteriores se redujeron a 7 pacientes para un 47%, no obstante el número de pacientes con valores dentro de los rangos normales con un ascenso de 8 casos para un 53%.



Fuente: Resultados de laboratorio

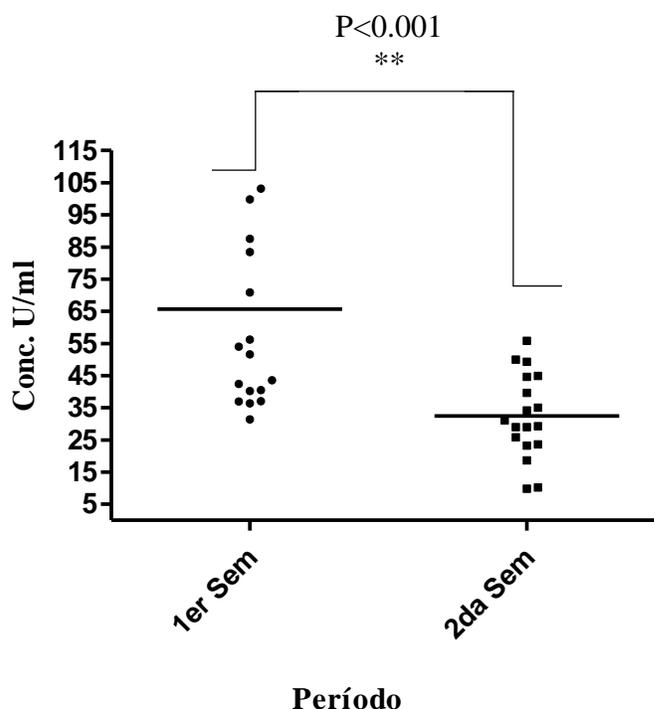
Según los datos obtenidos reflejados en el gráfico 2.1. Existe diferencia significativa, ya que a como refiere la literatura, una disminución de los niveles del CA125, generalmente indica que el cáncer está respondiendo al tratamiento. (Omura & Brady, 2002)

La medida de antígenos asociados a tumores en suero utilizando anticuerpos monoclonales se ha convertido en una herramienta importante en el tratamiento de pacientes con cáncer. Concretamente, el marcador tumoral CA 125 se utiliza en la práctica habitual en los laboratorios para el seguimiento de pacientes con cáncer de ovario. (B. Barceló, B Riesco, Pérez, Castanyer, & Vila, 2006)

De acuerdo a los datos obtenidos, podemos decir que acorde al tiempo que la paciente está en tratamiento inicial, los niveles de las concentraciones del marcador tumoral CA 125 han ido disminuyendo paulatinamente, esto quiere decir que el comportamiento de este tipo de cáncer es favorable indicando un buen factor pronóstico a las pacientes, así como a disminuido las concentraciones en algunas pacientes existen otras a las cuales el valor se le mantiene aumentado, a como lo refiere la literatura una elevación del CA 125 generalmente significa que la enfermedad ha progresado o ha reaparecido, en este caso no necesariamente podemos decir que la enfermedad ha progresado ya que estas pacientes están en monitoreo inicial, esto da lugar a que el médico tome medidas con respecto al tratamiento, hay que recalcar que al no haber un descenso en las concentraciones del marcador tumoral CA 125 esto da lugar a una reducción de la calidad de vida de estas mujeres comparadas con el grupo que sí está respondiendo al tratamiento.

2.2. Determinaciones semestrales

El gráfico 2.2 refleja los resultados de los valores obtenidos del marcador tumoral CA 125 en un periodo de cada seis meses es decir dos determinaciones en el año con un total de 18 pacientes, de las cuales en el primer semestre 15 pacientes con valores aumentados para un 83% y solo 3 pacientes con valores normales para un 17%, posterior se le realizó una segunda determinación dando como resultado solo 8 pacientes aumentados para un 44% y 10 pacientes dentro de los valores normales para un 56 %.



Fuente: Resultados de laboratorio

Según la Dra. Flavia Morales Vásquez, médica oncóloga del instituto nacional de cancerología, México D.F. las pacientes que manifiestan cáncer recurrente dentro de los 6 meses a partir de la terapia de primera línea tienen menos posibilidades de mejorar con el tratamiento adicional que utiliza los mismos medicamentos de la quimioterapia de primera línea. En general, las pacientes con cáncer ovárico recurrente que se presenta al poco tiempo después de la terapia inicial tienen menos opciones de tratamiento estándar.

A como se observa en el gráfico existe una diferencia significativa, con lo que se puede decir que la evaluación del monitoreo de cáncer de ovario mediante el CA 125 es útil, ya que al comparar las dos determinaciones semestrales el efecto del tratamiento ha sido eficaz durante el tiempo de suministro para 8 de 15 pacientes que se les realizó la determinación del marcador, ya que sus niveles de concentración en sangre se han disminuido podemos llamarle una respuesta exitosa a la terapia en el tratamiento del cáncer de ovario y además si el cáncer sigue estando en remisión durante el tratamiento a como le declara y la afirma la American Cancer Society. (Society, Cancer de Ovario, 2014).

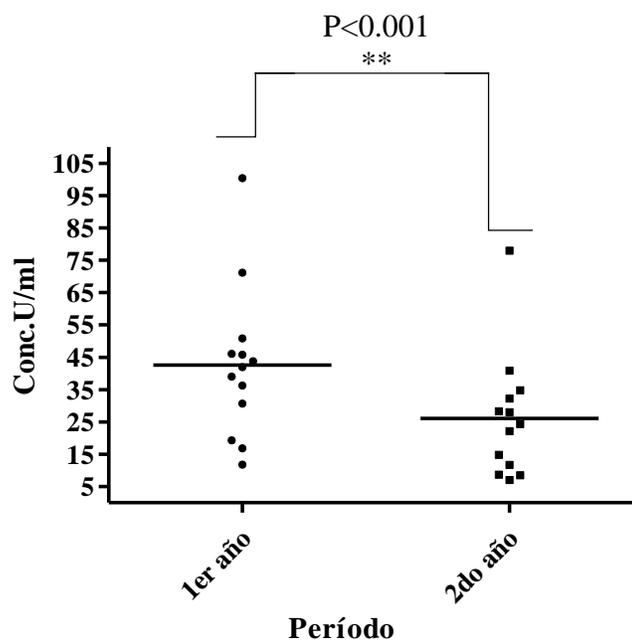
No obstante en las 7 paciente podemos decir de acuerdo a otros estudios que se puede deber a una recidiva, es decir una recaída de la enfermedad teniendo en cuenta de que a estas pacientes el monitoreo es semestral, es decir llevan como mínimo 3 años de estar con

tratamiento, esto lo basamos en lo que dice Celorio tradicionalmente a muchas pacientes que han sido tratadas por cáncer se les realiza un seguimiento a largo plazo.

Una vez finalizado el tratamiento es preciso realizar revisiones periódicas para confirmar el estado de la paciente, seguir y controlar los efectos secundarios del tratamiento están deben de ser con vistas cada 2 a 4 meses durante 2 años luego de 3 a 6 meses durante 3 años y luego anualmente. Después del tratamiento inicial, algunas pacientes con cáncer de ovario pueden experimentar una recaída por ende es el seguimiento. (Celorio, 1999)

2.3. Determinaciones anuales.

En el grafico 2.3 se refleja los resultados de los valores obtenidos del marcador tumoral CA 125 en un periodo anual de dos determinaciones que se le realizaron a 13 pacientes una vez terminado con el tratamiento, en la primera determinación se obtuvieron 9 casos con valores aumentados para un 69 % y 4 casos con valores en rangos normales para un 31%, en la segunda determinación se obtuvo que de los 9 pacientes con valores aumentado disminuyeron a 2 pacientes para un 15%, aumentando significativamente los valores normales a 11 pacientes para un 85%.



Fuente: Resultados de laboratorio

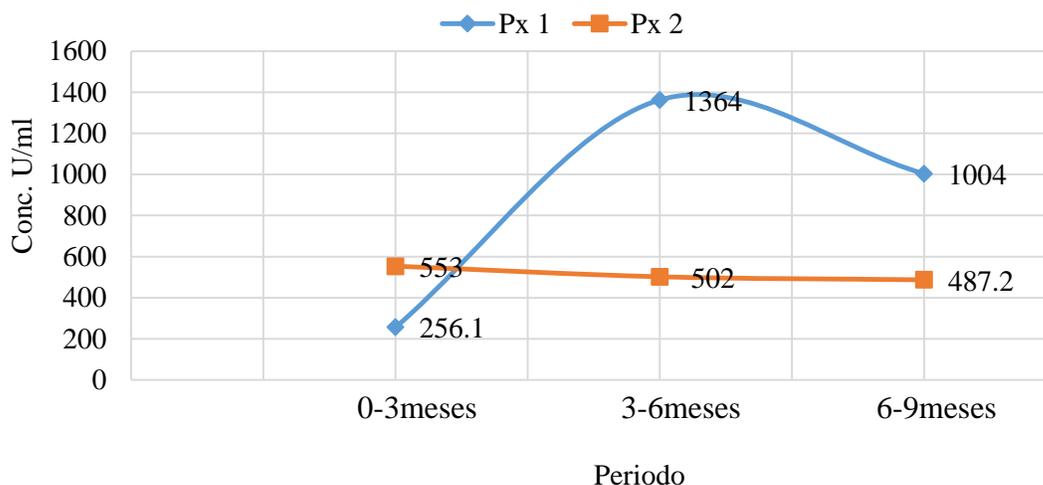
Según nuestro datos podemos decir que durante este periodo existe diferencia significativa ya que las pacientes tratadas contra cáncer de ovario evolucionaron ante una respuesta al tratamiento, teniendo una gran disminución de pacientes que anteriormente el CA 125 estaba aumentado y que posterior el número de pacientes se redujo, pasando de 9 casos en el primer año, a 2 casos en el segundo año, el hecho de que obtuvimos una disminución de pacientes con valores aumentados, no quiere decir que las paciente han combatido totalmente el cáncer ya que conforme al tiempo este puede reaparecer, tal es el caso de una paciente, que en el primer año los valores estaban normales y en el segundo año los valores aumentaron, la edad de dicha paciente se encuentra en un rango de entre 20-40 años, en donde los valores se pueden ver aumentados por otras patologías que sean benignas, igual el caso de la paciente que ha mantenido los valores aumentados en ambas determinaciones, sin embargo las concentraciones entre un año y otro han disminuido, es por eso que se debe realizar otras pruebas que determinen si el cáncer ha reaparecido.

El CA 125 es un importante método para el monitoreo de la terapia y el pronóstico, en el tratamiento del cáncer de ovario. Existen dos parámetros de utilidad que son: el estudio de la vida media del CA 125 y el tiempo necesario para normalizar los valores del marcador por debajo de 35 U/ml. El examen se emplea a menudo para hacer seguimiento a las mujeres a quienes se les ha diagnosticado el cáncer ovárico y que previamente han tenido niveles altos de análisis CA 125. En estos casos, el análisis para CA 125 es una herramienta muy buena para determinar si el tratamiento para el cáncer de ovario está funcionando. (Roche, 2012)

2.4. Comportamiento del marcador tumoral CA 125.

En el gráfico 2.4 se reflejan el comportamiento del marcador tumoral CA 125 en un periodo trimestral, de dos pacientes, donde los valores de la paciente 1 durante las tres determinaciones realizadas, en la primera determinación la concentración era de 256.1 U/ml, en la segunda determinación hubo un aumento de la concentración, siendo 1364 U/ml y en la tercera determinación disminuyó, siendo una concentración de 1004 U/ml, en la paciente 2 no existe recidiva, si bien se observa que las concentraciones en cada trimestre fueron disminuyendo, siendo en la primera determinación una concentración de 553 U/ml, en la segunda determinación 502 U/ml y en la tercera determinación 487.2 U/ml.

Comportamiento del CA 125



Fuente: Resultados de laboratorio

Según Dennis S. Chi oncólogo del Centro de cáncer Memorial Sloan en Nueva York los niveles del marcador tarda un mínimo de dos semanas en normalizarse tras una intervención quirúrgica.

Tomando en cuenta el resumen clínico, las dos pacientes que mantenían un aumento del marcador en las determinaciones que se realizaron trimestralmente, comprendían dentro de las edades mayores de 65 años, donde el pronóstico de vida es peor, debido a que casi siempre es detectado en fases tardías en pacientes mayores a los 61 años.

Además de la edad, otro factor predisponente, es la obesidad, de estas 2 pacientes una de ellas durante la evaluación del marcador refería valores inicialmente de 256U/ml, en el segundo trimestre tenía 1364U/ml y el último 1004U/ml, en el resumen clínico de ésta paciente además de orientar un diagnóstico para cáncer de ovario, refiere que es una paciente post quirúrgica, presenta obesidad e hipertensión. Según el Instituto Nacional de Cancer la obesidad puede empeorar varios aspectos de la supervivencia al cáncer de ovario, incluso la vida, la recurrencia del cáncer, la evolución y el pronóstico. (Obesidad y Cáncer , 2017)

Por lo general las pacientes diagnosticadas con cáncer ovárico pueden presentar cáncer persistente, refractario o recidivante después del tratamiento con cirugía y quimioterapia de primera línea, en este caso podemos analizar que la paciente tiene cáncer refractario ya que

el cáncer continúa creciendo durante el tratamiento esto se debe a que a la paciente no está respondiendo a como se debe al tratamiento, lo cual se debe considerar otras alternativas terapéuticas.

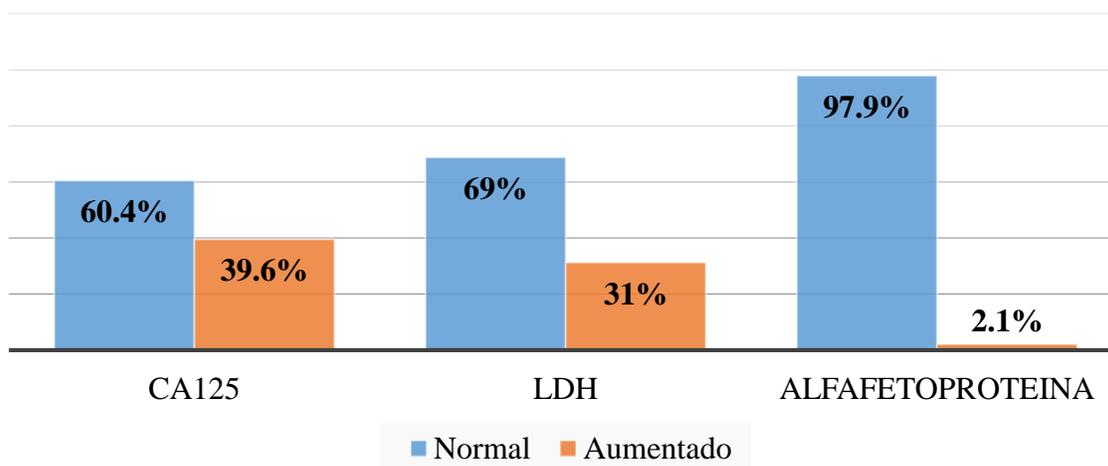
La segunda paciente refiere concentraciones de 553 U/ml en el primer trimestre, 502 U/ml en el 2do trimestre y 487.2 U/ml en la tercera determinación, en el resumen clínico refería que también era postquirúrgica, también refiere que presenta una cardiopatía e hipertensión crónica, que a como se ha descrito antes es un factor predisponente a que el pronóstico de pacientes con cáncer de ovario en edad mayor se vea afectado por el estado general de la misma. Tomando en cuenta el valor del marcador, como se observa en el gráfico, sigue un mismo curso en línea pero siempre manteniendo elevado sus niveles durante las tres determinaciones siendo un poco menor en la última, de acuerdo a nuestro análisis esta paciente presenta cáncer persistente, en este tipo de cáncer se presentan células cancerosas que se detectan después de la cirugía inicial, este se detecta mediante un nivel elevado de CA 125 con rayos X normales y exploración TC o con biopsia realizada durante una segunda laparotomía de observación.

Según la Asociación de cáncer las pacientes con el cáncer ovárico persistente, recurrente o refractario se pueden beneficiar de tratamientos adicionales con terapias de segunda línea, las cuales, con frecuencia, se conocen como terapias de rescate. (González Barón & Ezpinosa, 2005)

Gráfico 3. Relación del resultado del marcador CA125 con otros marcadores tumorales que puedan contribuir en el monitoreo del tratamiento contra el cáncer de ovario.

El gráfico 6 refleja la comparación entre los marcadores tumorales CA125, LDH y Alfabetoproteína, se obtuvo que para el marcador CA125, 29 casos con valores normales, que corresponde al 60.4%, y 19 pacientes para un 39.6% con valores aumentados, 33 casos de LDH con valores normales, para un 69%, 15 casos con valores aumentados correspondientes a un 31%, y 47 casos de alfabetoproteína normales, correspondiente a 97.9%, 1 caso con valores aumentados para un 2.1%.

Comparación de marcadores tumorales



Fuente: Resultados de laboratorio

Los resultados del estudio reflejados en el gráfico 3, muestran la comparación de los marcadores tumorales realizados a las muestras remitidas de pacientes diagnosticadas con cáncer de ovario al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios, los cuales fueron CA125, Deshidrogenasa Láctica (LDH) y Alfabetoproteína (AFP).

La combinación de marcadores tumorales que agilicen la detección eficaz y eficiente del cáncer de ovario es de vital importancia para un tratamiento oportuno del paciente, el marcador tumoral CA125 se usa como seguimiento, monitoreo del cáncer.

En los resultados obtenidos se puede analizar que más del 50% de los marcadores se encuentran entre valores normales, pudiendo decir de esta manera que la determinación de

los otros dos marcadores en conjunto con el CA 125, en el cáncer de ovario, sirven para tener una mejor valoración de la respuesta al tratamiento, si bien la literatura refiere que de acuerdo con el tipo de cáncer estos, LDH y AFP pueden verse alterados, debido a que estas proteínas son producidas por células germinales, tal es el caso de una paciente que se encuentra en el rango de edad adolescente que la concentración de la AFP se encuentra un poco aumentada, lo que explicaría que es un cáncer de tipo germinal.

Por ende la aplicación en conjunto de todos estos marcadores ayudan al control evolutivo de la enfermedad, logrando así, la valoración para obtener datos que reflejen alguna anormalidad en los otros marcadores que por el estadio en el que son diagnosticadas las pacientes, además de que pueda existir alguna otra afección, ya que durante la aplicación del tratamiento debe haber una disminución en la concentración hasta llegar a su normalización.

X. CONCLUSIONES

1. Con respecto a la variable edad, las pacientes más afectadas se encuentran entre 41-64 años con 9 casos con valores aumentados para un 50% seguidamente de las edades entre 20-40 años con 4 casos con valores aumentados que corresponde a 22%, seguido de pacientes afectadas en edades >65años con 4 casos con valores aumentados para un 22%, y por ultimo edades entre 12-19 años, 1 caso con valores aumentados equivalente al 6%.
2. De acuerdo a las muestras analizadas mediante las determinaciones (trimestrales, semestrales y anuales) del CA 125 que se les realizó a las pacientes con cáncer de ovario; en nuestros resultados se obtuvo que en los periodos trimestrales y semestrales existe diferencia significativa lo que indica que la respuesta al tratamiento de acuerdo al marcador está respondiendo de manera eficaz. El marcador tumoral CA 125 es de gran utilidad para el monitoreo del tratamiento de las pacientes. La determinación seriada de CA 125 permite el control de la eficacia terapéutica.
3. De los resultados que se obtuvieron relacionando el marcador tumoral CA 125 con otras pruebas, así como, alfafetoproteína AFP y Lactato deshidrogenasa láctica LDH, revela la importancia de la valoración del marcador tumoral CA 125 en conjunto con dichas pruebas, para el control y valoración del monitoreo, de las pacientes diagnosticadas de cáncer de ovario.

XI. RECOMENDACIONES

- ✓ A la población femenina

Asistir a consultas ginecológicas regularmente para realizar controles que ayuden a prevenir el desarrollo del cáncer de ovario.

- ✓ Al ministerio de salud

Realizar vigilancia y concientización a la población sobre los síntomas y signos que presenta el cáncer de ovario, así mismo, en el diagnóstico, tratamiento y charlas más activas a la población con antecedentes y que sea más susceptible, desarrollando alternativas más específicas, prácticas y sensibles para este tipo de cáncer.

- ✓ Al departamento de Bioanálisis Clínico

Implementar y apoyar la realización de trabajos que abarquen esta temática, pues debido a su comportamiento asintomático se ha vuelto una problemática en el sector salud.

- ✓ A estudiantes en curso

Innovar en proyectos y estudios en los cuales se pueda valorar el uso de marcadores tumorales para el diagnóstico precoz de cáncer de ovarios en pacientes con factor de riesgo, para mejorar la calidad en el diagnóstico, e indagar en métodos alternativos para el diagnóstico de este cáncer.

XII. BIBLIOGRAFÍA

- Ferlay, J. (2012). Cáncer. *Globocan*.
- AECC. (2011, Marzo 31). *Asociacion Española Contra El Cancer* . Retrieved from <https://www.aecc.es/SOBREELCANCER/CANCERPORLOCALIZACION/CANCERDEOVARIO/Paginas/fases.aspx>
- Antillon, J. J. (2000). *El cancer* . Costa Rica: Editorial de la universidad de Costa Rica.
- ASACO. (2012). Estadios del cáncer de ovario. *Cancer de ovario*.
- B. Barceló, A., B Riesco, G., Pérez, B., Castanyer, & Vila, M. (2006). Variabilidad de las concentraciones séricas de CA 125 en mujeres sanas en función de la edad, situación hormonal y otras condiciones. *Elseiver*, 122.
- Barneto, A. I. (2005). Indicacion y valoracion de los marcadores tumorales en la prevencion y tratamiento de cancer de ovario. *Superintendencia de servicios de salud*, 2.
- Bernabé Caroa, R., & . Moreno Nogueira, J. (2002). Value of serum tumor markers for the early diagnosis of neoplasm and in health exams for asymptomatic persons. *Revista Clínica Española*, 202-2012.
- Billiau, A. &. (2014). Prevencion del cancer de ovario. *ESMO*, 2-3.
- Cajal, R. L., Garcia , B., & Gonzalez , H. (2007). Fundamentos de Ginecologia. In *CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TUMORES BENIGNOS DE CANCER DE OVARIO* (pp. 435-438). Mexico: ELSEIVER. Retrieved from http://www3.univadis.net/microsites/area_salud_mujer/pdfs/35-Clinica_diagnostico_y_tratamiento_de_los_tumores_benignos_de_ovario.pdf
- Calero, M. (2016, Abril 17). Cáncer en Nicaragua, según OMS. *La Prensa*, p. 3B.
- Calvo , E., & Gomez, R. (2002). Detección Precoz del Cáncer de Ovario. *ELSEVIER*.
- Campuzano Maya, G. (2010). Utilidad clínica de los marcadores tumorales. *La Clínica y el Laboratorio*, 9-10.

- Cancer, I. N. (2015, Febrero 9). *El Cancer*. Retrieved from <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Castillo Cañadas, A. M. (2011). Anatomía y fisiología del aparato reproductor femenino y de la mama. *Complejo Hospitalario Universitario de Albacete*, 2.
- Celorio, A. (1999). *Fundamentos de Oncología y Ginecología*. Bilbao 1era Edición : Diaz de Santos.
- Chen, Y.-B. (2014). Cancer de Ovario examen de CA-125 en la sangre. *MedlinePlus*, 15.
- Contreras N, .. Á. (2006, Julio 12). *Mediagraphic*. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/medsur/ms-2006/ms063a.pdf>
- Cramer, D. (2011). Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. In *Cancer Prevention Research* (pp. 207-209).
- Daly, M. (2010). Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. In *Semin Oncol* (pp. 255-64).
- Dennis S. Chi, E. S. (2000). The Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Optimal Primary Tumor Cytoreduction in Stage III Epithelial Ovarian Carcinoma. *ELSEIVER*, 227-230.
- Deppti, G. M. (2001, Febrero). *CORIOCARCINOMA NO GESTACIONAL OVARICO PURO*. Retrieved from <http://www.trabajosdistinguidos.com/oncologia/expertosonco146.php>
- Ferreya Hurtado, C. Y. (2011, Septiembre 18). *Electroquimioluminiscencia y Enzimoinmunoanálisis*. Retrieved from <https://es.scribd.com/doc/60592532/electroquimioluminiscencia-y-enzimoinmunoanálisis>
- G, Z. A., Marth , C., & Fuchs , D. (1999). Efectos de los interferones de tipo I y II en la expresión del antígeno 90K en células de carcinoma ovárico. *Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos Institutos Nacionales de Salud*.

- García Conde, J., & Díaz Rubio, E. (2000). In *Oncología Clínica Básica* (p. 138). Madrid: ARÁN.
- GJ, V. K., & Kenemans , P. (2000). CA-125 : Fundamental and clinical aspects. *Semin Cancer Biol.*
- González Barón, M., & Ezpinosa , E. (2005). Factores Pronósticos en Oncología. Madrid: McGrawHill.
- Gray, H. (2004). *Anatomía y técnicas de imagen*. Gran Bretaña.
- Gutiérrez, G. N. (2012). Factores de riesgo asociados con cáncer de ovario. *Medigraphic*, 661. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom0511g.pdf>
- Histologia, A. b. (n.d.). *Sistema Genital Femenino*. Retrieved from www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/Doc/Fem.pdf
- Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., & Murray, T. (2002). Cáncer statistics. *PubMED.gob*, 23-27.
- Jiménez, A., & Allende, E. (2001). Falsos negativos y positivos de los marcadores tumorales: sus limitaciones en la práctica clínica. Aplicaciones clínicas al CA-125. *Revista Clínica Española*.
- Juarez Cardenas, J. A. (2006, Junio 18). *UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN EXPERIENCIAS EN EL DIAGNOSTICO INMUNOLOGICO*. Retrieved from <http://docplayer.es/8805522-Universidad-nacional-autonoma-de-mexico-facultad-de-estudios-superiores-cuautitlan-experiencias-en-el-diagnostico-inmunologico-en-un.html>
- Lazcano, I., & Sanchez, E. (2003). Marcadores Tumorales. España: Adventure Works.
- Letters, C. (2007, 05 29). *La Inhibina en el Cáncer Ovárico*. Retrieved marzo lunes, 2017, from <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/menopausia/vm-134/inhibina-cancer-ovarico/>

- Lindälvs, E. (2014). MANUAL DE INSTRUCCIÓN DE HE4 - FUJIREBIO. *Fujiberio Diagnostic, Inc*, 5.
- M., M. (2010). SENSITIVITY AND SPECIFICITY OF THE TUMOR MARKERS. *Revista Médica Cochabamba*, 312.
- Mahiques, A. (2011, Agosto 22). *Fibrosarcoma*. Retrieved from <http://www.arturomahiques.com/fibrosarcoma.htm>
- Medicina Salud y Bienestar* . (2010, Junio 03). Retrieved from <http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/cancer-ovarios.html>
- Naz, B. (2014, 09 10). *Consulta RC Ginecología y Obstetricia*. Retrieved from <http://www.rafaelbarrientosnaz.com/consejos-dr-barrientos/marcadores-tumorales-ginecologicos/>
- Norris, H. (2012). Proliferative endometrioid tumors and endometrioid tumors of low malignant potential of the ovary. *Instituto Nacional de Cancer*.
- Obesidad y Cáncer . (2017). *Instituto Nacional de Cáncer* , 40-41.
- Omura, G., & Brady, M. (2002). The Gynecologic Oncology Group experience. *Clin Oncol*, 1138.
- Oncología Practica* . (2005, 10 12). Retrieved from <http://oncologiapractica.com/Pacientes/MarcadoresTumorales/tabid/59/language/es-ES/Default.aspx>
- Pons Porrata, L. M. (2012). Tumores de ovario: patogenia, cuadro clínico, diagnóstico ecográfico e histopatológico. *Scielo*, 2.
- Prat, D. J. (2007). Tumores Ováricos Borderline . *Revista Española de Patología*.
- Pugliesi, D. M. (2011). HE4: Una nueva herramienta diagnóstica para carcinoma de ovario. *Instituto de Bioquímica*, 40 – 46.
- Rivas , M. L., & Herrera, J. (2011). Perfil epidemiológico del cáncer de ovario.

- Roche. (2012, 08 03). *Diagnóstico del cáncer de ovario*. Retrieved from <http://rochepacientes.es/diagnostico-del-cancer-de-ovario/#1484832968412-c7473e97-2fd6>
- Romero., A. N. (2017, Enero 29). *Medigraphic*. Retrieved from <http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom0511g.pdf><http://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom0511g.pdf>
- Seidman, J. (2003). Patology of ovarian carcinoma. In *Hematol Oncol Clin North* (pp. 909-925).
- Society, A. C. (2014, Septiembre 09). *Cancer de Ovario*. Retrieved from <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-ovario/acerca/que-es-cancer-de-ovario.html>
- Soper, J. T. (2000). Mangement of early- stage epithelial ovarian cancer. *Obstent Gynecol*.
- Sorbe, B. (2000). Reseccion quirurgica de tumor en el tratamiento primario de carcinoma de ovario. 101-104.
- Sreekumari V, .. &. (2011). *Bioquimica* . Mexico: Cuellar Ayala.
- Ugrinska A, B. E. (2000). Circulating tumor markers and nuclear medicine imaging modalities: breast, prostate and ovarian cancer. *Q J Nucl Med.*, 88-104.
- Yebenes, L. (2005). Tumor de células de Leydig de ovario: una causa infrecuente de virilización en la mujer posmenopáusica. *ELSEVIER*.

XIII. ANEXOS

Anexo 1.

Caracterización socio-demográfica de los casos en estudio.

Tabla 1. Distribución de casos según edad

<i>Edades</i>	Pacientes				Total
	Frecuencia Valor Normal	Porcentaje Valor Normal	Frecuencia Valor Aumentado	Porcentaje Valor Aumentado	
<i>12-19 años</i>	0	0%	1	5%	1
<i>20-40 años</i>	8	28%	5	26%	13
<i>41-64 años</i>	16	55%	9	47%	25
<i>>65 años</i>	5	17%	4	21%	9
<i>Total</i>	29	100%	19	100%	48

Fuente: Resultados de Laboratorio

Monitoreo de las determinaciones del marcador

Tabla 2. Determinación Trimestral

<i>Valor</i>	1er Trim		2do Trim		3er Trim	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Normal</i>	2	13%	2	13%	8	53%
<i>Aumentado</i>	13	87%	13	87%	7	47%
<i>Total</i>	15	100%	15	100%	15	100%

Fuente: Resultados de Laboratorio

Tabla 3. Determinación semestral

<i>Valor</i>	1era Sem		2do Sem	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Normal</i>	3	17%	10	56%
<i>Aumentado</i>	15	83%	8	44%
<i>Total</i>	18	100%	18	100%

Fuente: Resultados de Laboratorio

Tabla 4. Determinación anual

<i>Valor</i>	1er Año		2da Año	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<i>Normal</i>	4	31%	11	85%
<i>Aumentado</i>	9	69%	2	15%
<i>Total</i>	13	100%	13	100%

Fuente: Resultados de Laboratorio**Tabla 5. Comportamiento del CA 125**

	0-3 meses	3-6 meses	6-9 meses
Paciente 1	256.1 U/ml	1346 U/ml	1004 U/ml
Paciente 2	553 U/ml	502 U/ml	487.2 U/ml

Fuente: Resultados de Laboratorio**Tabla 5. Comparación de CA125 y otros marcadores**

<i>Valor</i>	Ca125		LDH		Alfafetoproteína	
	Frecuencia	Ca125	Frecuencia	LDH	Frecuencia	Alfafetoproteína
<i>Normal</i>	29	60.4%	33	69%	47	97.9%
<i>Aumentado</i>	19	39.6%	15	31%	1	2.1%
<i>Total</i>	48	100.0%	48	100.0%	48	100.0%

Fuente: Resultados de Laboratorio

Anexo 2. Consentimiento



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA

INSTITUTO POLITECNICO DE LA SALUD

Licenciatura en Bioanálisis Clínico

FÓRMULA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Marcador tumoral antígeno carbohidratado CA125 como herramienta de apoyo para el diagnóstico y control de cáncer de ovario en muestras remitidas al área de pruebas especiales de bioquímica del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Noviembre 2016 - Enero 2017.

Nombre del Investigador: *Anyibeth Alicia González, Ayda Álvarez y Anderson Calvo*

PROPÓSITO DEL PROYECTO:

Nosotros, *Anyibeth Alicia González, Ayda María Álvarez y Anderson Calvo* estudiantes de la Licenciatura en Bioanálisis Clínico de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, esperamos obtener mediante este estudio, información de los resultados de muestras que fueron remitidas al área de pruebas especiales del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Conchita Palacios CNDR-MINSA.

El cáncer de ovario es un tumor maligno que nace en cualquiera de las partes del ovario. El ovario es un órgano muy complejo que puede ser asiento de numerosos tumores de muy distinto rango morfológico, algunos de los cuales están dotados de función hormonal, lo que justifica la gran variedad de clasificaciones.

Por tal razón se solicita autorización para acceder a la estadística de los resultados de las muestras a las cuales se les realizó los marcadores tumorales Ca125, alfafetoproteína, LDH, éstos se utilizaran para realizar trabajo monográfico con el objetivo de Analizar el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017. Los resultados serán procesados de manera confidencial, con fines educativos.

Licenciado Harold García Flores
Responsable del área de bioquímica clínica
CNDR-MINSA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA
INSTITUTO POLITECNICO DE LA SALUD

Licenciatura en Bioanálisis Clínico

FÓRMULA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Marcador tumoral antígeno carbohidratado CA125 como herramienta de apoyo para el diagnóstico y control de cáncer de ovario en muestras remitidas al área de pruebas especiales de bioquímica del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Noviembre 2016 - Enero 2017.

Nombre del Investigador: *Anyibeth Alicia Gonzalez, Ayda Álvarez y Anderson Calvo*
PROPÓSITO DEL PROYECTO:

Nosotros, *Anyibeth Alicia González, Ayda María Álvarez y Anderson Calvo* estudiantes de la Licenciatura en Bioanálisis Clínico de la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, esperamos obtener mediante este estudio, información de los resultados de muestras que fueron remitidas al área de pruebas especiales del Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Conchita Palacios CNDR-MINSA.

El cáncer de ovario es un tumor maligno que nace en cualquiera de las partes del ovario. El ovario es un órgano muy complejo que puede ser asiento de numerosos tumores de muy distinto rango morfológico, algunos de los cuales están dotados de función hormonal, lo que justifica la gran variedad de clasificaciones.

Por tal razón se solicita autorización para acceder a la estadística de los resultados de las muestras a las cuales se les realizó los marcadores tumorales Ca125, alfafetoproteína, LDH, éstos se utilizaran para realizar trabajo monográfico con el objetivo de Analizar el marcador tumoral antígeno carbohidrato CA125 como herramienta para el monitoreo en el tratamiento de cáncer de ovario en muestras de pacientes diagnosticadas, remitidas al Centro Nacional de Diagnóstico y Referencia Concepción Palacios CNDR-MINSA en el período de Octubre 2016 - Marzo 2017. Los resultados serán procesados de manera confidencial, con fines educativos.

Ingeniera Consuelo Vega Reyes
CNDR-MINSA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Código

Fecha: ___/___/___

Hora: _____ am / pm

I. DATOS GENERALES

Nombre del paciente: _____

Edad: 12-19 años 20-40 años 41-64 años >65 años

Sexo: _____ Lugar de procedencia: _____

II. RESUMEN CLINICO

Diagnóstico clínico:

Cáncer de ovario Endometriosis Teratoma Germinoma

Masa o tumoración pélvica Otros

Especificar: _____

III. Marcadores tumorales solicitados

Ca 125 LDH Alfetoproteína

IV. Monitoreo

Mensual Trimestral Semestral Anual

Edad 56 años #Exp. 498198
 Dx. T. Pálvica a estudio
 HTA.
 Asmática
 Obesidad
 Paciente con Temporación
 Pálvica a estudio con
 Realizando 4 estudios de
 Extensión previa
 cirugía por Ginecología
 Oncológica, con comple
 mentarios dentro de para
 matos normales
 ex solicitado
 CA 125
 CA 19.9
 Antígeno Carcino Embrionario
 HCG-B
 Alfafo proteína
 LDH.
 4/1/17.

MINISTERIO DE SALUD
 HOSPITAL ENRIETA CALBERÓN ROQUE
 Servicio de Diagnóstico
 SOLICITUD MARCADORES TUMORALES
 Número: [redacted] Fecha: 07/12/16
 Expediente: 43846
 Diagnóstico: Ca de Ovario Borderline Sieso
 Papilar operado 2011
 Ovario completo ovario Derecho
 Resumen Clínico: Paciente con antecedentes de
 Ca Ovario Borderline operado en 2011
 en TAI de control se evidencian quiste completo
 ovario D por lo cual se solicitan marcadores
 tumorales con PO de ADS, Antígeno
 Oncoembrionario, Alfafo proteína, LDH
 NO
 VoBo Tovar
 muestra y enviar
 al doctor
 Polanco
 Médico de la
 Solicitante

Figura 1. Resumen Clínico de pacientes a quienes se les solicitó marcadores tumorales

MINISTERIO DE SALUD
 EPICRISIS
 P232A
 Nombre del establecimiento de salud: HECAM
 No. Expediente: 1050774
 No. Cédula: [redacted]
 No. INSS: [redacted]
 No. Cama: 12
 Servicio: G/O Sala: Ginecología
 Fecha de Ingreso: 12/11/17
 Fecha de Egreso: [redacted]
 Diagnósticos o problemas de Ingreso:
 1) Carcinoma VS. Disgerminoma
 2) Solicitudes de exámenes especiales
 Diagnósticos o problemas de Egreso:
 1) P. de 33 años de edad Refirió de Matrimo
 2) el diagnóstico con los que refiere
 3) Enfermedad "Profilaxia" V. Mismo tipo
 4) que refiere imagen (Complejo de hueso
 5) Pálvica que sugiere Carcinoma VS. Disgerminoma
 Elemento Clínico Exámenes que Fundamentaron el Diagnóstico:
 1) Se solicitaron los siguientes marcadores
 2) tumorales para el estudio
 3)
 4) → CA ADS
 5) → Antígeno Carcino Embrionario (CEA)
 6) → CA 19.9
 7) → Alfafo proteína
 8) → B HCG (Gonadotropina Coriónica Humana)
 9) prueba lateral Cuantitativa

Figura 2. Epicrisis



Gobierno de Reconciliación
y Unidad Nacional
El Pueblo, Presidente!

2017
TIEMPOS DE *Por Gracia*
VICTORIAS! *de Dios!*

REPUBLICA DE NICARAGUA
MINISTERIO DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE DIAGNOSTICO Y REFERENCIA
Complejo Nacional de Salud "Dra. Concepcion Palacios Tele-Fax: 22897723"
Email: dir-cndr@minsa.gob.ni



INFORME DE RESULTADOS

N° Petición: 1702220015
Apellidos: DE RESULTADOS
Primer Nombre: FORMATO
Segundo Nombre:
N° Historia: 073630
No. Expediente:
Edad: 99 Años
Sexo: Mujer
Procedencia: HOSP BERTHA CALDERON
Servicio: SILAIS MANAGUA
Fecha de Recepción Muestra: 22/02/2017
Fecha de Proceso:
Hora del Informe: 10:13:36

Observaciones:

PRUEBA	RESULTADO	UNIDADES	VALORES DE REFERENCIA
QUIMICA			
CORONARIO			
DESHIDROGENASA LACTICA	* 105.00	U/L	[135.00 - 214.00]
Marcadores Tumorales			
MARCADOR TUMORAL CA 12-5	* 390.10	U/ml	[0.00 - 35.00]
ALFA FETO PROTEINAS	* 11.0	IU/ml	[0.0 - 5.8]

Observaciones: Sólo damos fe de la fase analítica de la muestra analizada.
Tecnología ECL(Electroquimioluminiscencia)

Figura 3. Reporte de resultados del área de pruebas especiales, CNDR-MINSA



Figura 4. Equipo automatizado Cobas E 411

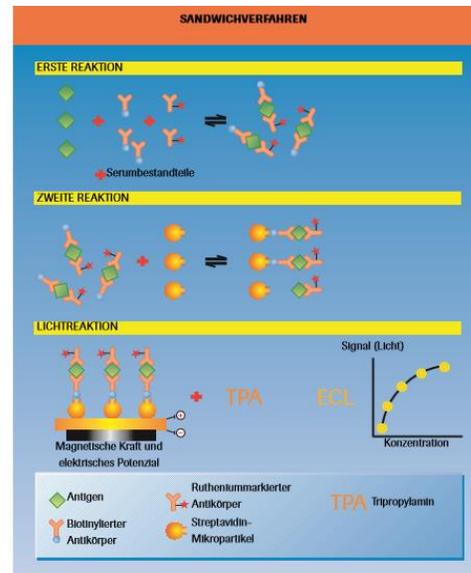


Figura 5. Principio de reacción electro quimioluminiscencia

Estadíos del Cáncer de Ovario

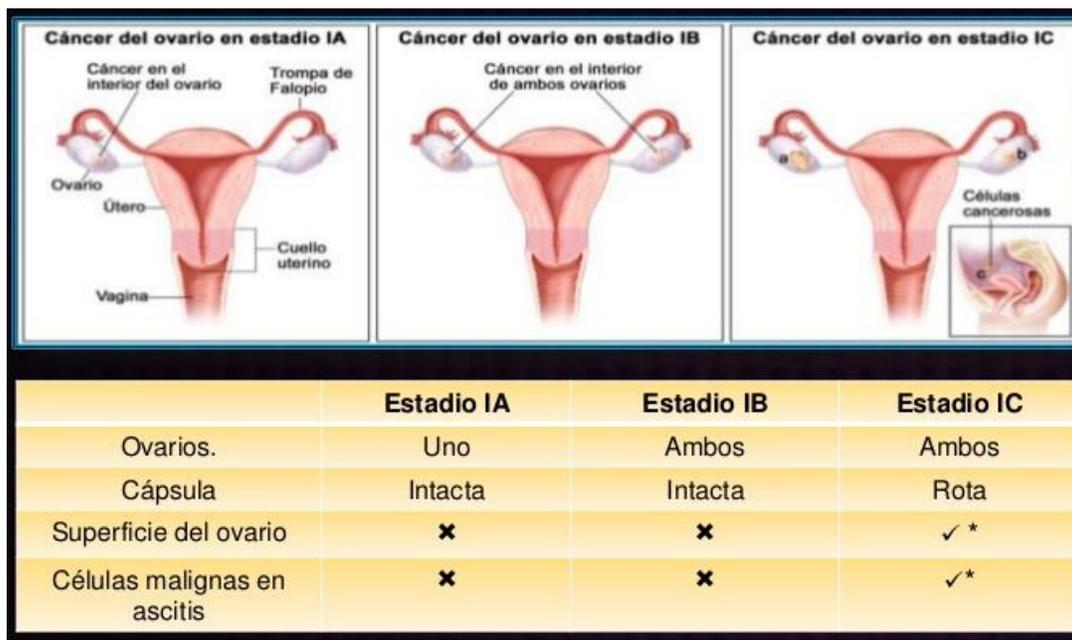


Figura 6. Estadificación según la FIGO. Estadio I: Cáncer limitado de los ovarios

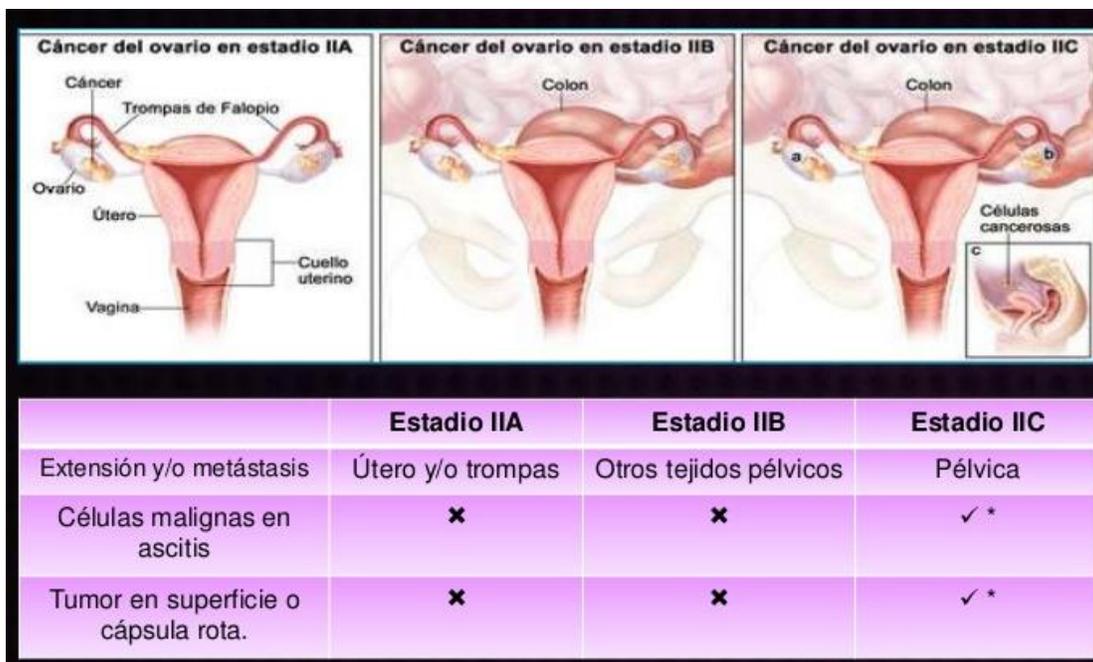


Figura 6. Estadificación según la FIGO. Estadio II: Tumor en uno o dos ovarios, con extensión pélvica