

Panel de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Serum biomarkers panel for
detecting early stage ovarian
cancer. *Executive abstract*

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias AETSA 2007/2-19

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación
AIC
Instituto
de Salud
Carlos III
AIC
Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias



MINISTERIO
DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL,
E IGUALDAD



Impreso en cartulina  y papel fabricado con pasta libre de madera.

Panel de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Serum biomarkers panel for
detecting early stage ovarian
cancer. *Executive abstract*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA 2007/2-19

Aguado Romeo, María José

Panel de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario. Informe de síntesis de tecnología emergente. María José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2010

40 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad y Política Social. Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

1. Cáncer de ovario / diagnóstico I. Llanos Méndez, Aurora II. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias III. España. Ministerio de Sanidad y Política Social. IV. España. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Autores: M.^a José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez.

Edita: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Avda. de la Innovación s/n
Edificio RENTA SEVILLA, 2^a planta
41020 Sevilla
España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

ISBN: 978-84-96990-64-7

NIPO: 477-10-038-7

Depósito Legal: SE-6695-2010

Imprime: Coria Gráfica, S.L.

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Panel de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario

Informe de síntesis de
tecnología emergente

Serum biomarkers panel for
detecting early stage ovarian
cancer. *Executive abstract*

Conflicto de Interés

Las autoras declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Puntos clave.....	9
Executive abstract.....	11
Introducción	13
Justificación	15
Descripción de la tecnología.....	17
Características clínicas	19
Material y Métodos.....	21
Resultados	23
Estudios en marcha.....	29
Aspectos económicos.....	31
Anexos 1: Estrategia de búsqueda	33
Referencias	35

Índice de Tablas y Figuras

Tabla 1. Nuevos marcadores con potencial pronóstico	15
Tabla 2. Estudios incluidos	27
Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda	23

Puntos clave

El cáncer de ovario tiene una baja prevalencia, pero se asocia a una alta mortalidad. Cursa con una clínica inespecífica que condiciona un diagnóstico en estadios avanzados, por ello el diagnóstico precoz sigue siendo un reto para los profesionales médicos.

- La determinación del CA-125 se considera como patrón de oro en el diagnóstico, respuesta al tratamiento y evolución del cáncer de ovario en fases avanzadas pero no es lo suficientemente sensible ni específico para los estadios iniciales de la enfermedad.
- La determinación combinada por técnicas inmunoenzimáticas de varios biomarcadores séricos (de 3 a 6) en paneles, que contengan también el CA-125, se plantea como un recurso diagnóstico de fácil realización que incrementa la sensibilidad y especificidad de la determinación aislada del CA125 en los estadios iniciales de la enfermedad.
- Existe poca evidencia científica que evalúe la eficacia de los paneles de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario. Los artículos recuperados fueron estudios de casos y controles de una calida metodológica media en los que se analizó sensibilidad y especificad de diferentes combinaciones de marcadores ováricos.
- Todos los artículos considerados concluyeron que la determinación combinada de marcadores sérico ováricos es más adecuada que la determinación aislada en el diagnóstico de cáncer de ovario en estadios I y II. La variabilidad de los marcadores analizados no nos ha permitido determinar la combinación más adecuada para realizar un diagnóstico precoz.
- Las mayores limitaciones identificadas en los estudios recuperados fueron, por una parte, la heterogeneidad histológica del cáncer de ovario en estadios iniciales en los grupos intervención, lo cual, reduce su prevalencia impidiendo conseguir datos con suficiente poder estadístico y por otra parte la diversidad de marcadores estudiados que caracterizan a las diferentes histologías.
- Únicamente hemos identificado la existencia de dos paneles comercializados (OVA1 y OvPlex) de los cuales solo se pudo recuperar la información aportada por los laboratorios que los comercializan. No recuperamos trabajos que publicaran resultados sobre eficacia, coste beneficio u otro tipo de resultados.

- El empleo de biomarcadores séricos no es útil en el cribado del cáncer de ovario.
- Esta nueva tecnología se perfila como una posible herramienta en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario pero son necesarios estudios prospectivos para verificar su poder diagnóstico.

Executive abstract

Title: Serum biomarkers panel for detecting early stage ovarian cancer.

Authors: María José Aguado Romeo and Aurora Llanos Méndez.

Ovarian cancer has a low prevalence, but it is associated with high mortality. It proceeds with non-specific symptoms that often result in a diagnosis in advanced stages, for that reason early diagnosis continues to be a challenge for the medical profession.

- The determination of CA-125 is considered the gold standard in the diagnosis, response to treatment and evolution of ovarian cancer in advanced stages, but it is not sufficiently sensitive or specific for the initial stages of the disease.
- The combined determination, by immunoenzyme techniques, of several serum biomarkers (from 3 to 6) in panels, that also contain CA-125, are proposed as an easily accomplished diagnostic resource that has greater sensitivity and specificity than the single determination of CA-125 in the initial stages of the disease.
- There is little scientific evidence that assesses the effectiveness of the panels of serum biomarkers in the early diagnosis of ovarian cancer. The recovered articles were case studies and controls of an average methodological quality in those that analysed the sensitivity and specificity of different combinations of ovarian markers.
- All the considered articles concluded that the combined determination of ovarian serum markers is more appropriate than the single determination in the diagnosis of ovarian cancer in stages I and II. The variability of the analysed markers has not allowed the determination of the most suitable combination to make an early diagnosis.
- The greatest limitations identified in the recovered studies were the histological heterogeneity of the ovarian cancer in initial stages in the intervention groups, which reduces its prevalence, preventing the gathering of data with sufficient statistical power, and the diversity of studied markers that characterize the different histologies.
- Only two commercially available panels (OVA1 and OvPlex) were identified, of which it was only possible to obtain the information provided by the laboratories that market them. Works that published

results on effectiveness, cost benefit or other types of results were not recovered.

- The use of serum biomarkers is not useful in screening for ovarian cancer.
- This new technology is profiled as a possible tool in the early diagnosis of ovarian cancer, but prospective studies are necessary to verify its diagnostic power.

Introducción

El cáncer de ovario es un tumor propio de la edad media de la vida. La mayoría de los casos se diagnostican entre los 45 y los 75 años. Sin embargo cada vez se están diagnosticando más a partir de los 30 años e incluso en edades más jóvenes¹.

El cáncer de ovario no es una enfermedad frecuente (incidencia 40/100.000 /año) pero se asocia a una alta mortalidad². En los países desarrollados es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico³. Hay diferentes tipos histológicos, siendo los más frecuentes los carcinomas serosos (32%), los adenocarcinomas (20%) y los carcinomas mucinosos (12%). Los tumores germinales sólo representan el 2%, pero son éstos los que se diagnostican en las edades más jóvenes, los que mejor responden a los tratamientos y por lo tanto, los que mejor supervivencia tienen. En países en vías de desarrollo, los tumores germinales representan hasta el 18-20% del total de los cánceres de ovario¹.

El factor de riesgo más importante es la historia familiar de cáncer de ovario o cáncer de mama, no obstante sólo en el 10-15% de las pacientes se identifica una predisposición genética (mutaciones de los genes *BRCA1/BRCA2*)⁴

En España se diagnostican unos 3.300 casos anuales, el 5,1% de los cánceres entre las mujeres, por detrás de los cánceres 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 60¹.

Aproximadamente un 44 % de las pacientes que sufren un cáncer de ovario en España sobreviven más de 5 años. Se trata de una supervivencia global, sin tener en cuenta edad, tipo histológico o fase de la enfermedad. La supervivencia es excelente (en torno al 90%) para los tumores de células germinales, los más frecuentemente diagnosticados en adolescentes y jóvenes. También los carcinomas tienen una mejor supervivencia en las más jóvenes¹.

La supervivencia en España es superior a la media europea, la cual se sitúa en torno al 37%. La supervivencia ha mejorado en la última década (34% para casos diagnosticados entre 1980 y 1985 y 44% para los diagnosticados entre 1990 y 1994). Se espera que esta tendencia continúe¹.

El cáncer de ovario fue el motivo de aproximadamente 125.000 muertes en todo el mundo en el año 2002, siendo la octava causa de muerte por cáncer entre las mujeres (4,3% del total de fallecimientos por tumores malignos). En España fallecen unas 1.900 mujeres al año por un cáncer de ovario (el

5% de todas las muertes por cáncer y el 1,1 % del total de muertes entre las mujeres). La mortalidad en nuestro país se puede considerar moderada (tasa ajustada mundial en 2002: 4,3 muertes / 100.000 habitantes/año) pero aumenta lentamente de acuerdo al incremento de su incidencia. La edad media al fallecimiento por cáncer de ovario en España es de 67,7 años³.

La mortalidad puede explicarse, al menos en parte, por ser una enfermedad que cursa con una sintomatología abdominal inespecífica, raras veces ginecológica, lo cual condiciona un diagnóstico en estadios avanzados en el 80% de los casos, por la carencia de métodos eficaces en el diagnóstico precoz y por la inexistencia de una prueba de cribado eficaz⁵.

Un diagnóstico precoz significaría un aumento de la supervivencia de la mujer. Las pacientes diagnosticadas en estadios I-II tienen una supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 60-90% dependiendo del grado de diferenciación tumoral. Las pacientes diagnosticadas en estadios II-IV, aunque inicialmente puedan responder al tratamiento quimioterápico, fallecen un 80-90%, presentando remisiones duraderas únicamente un 10-15%⁶. La mejora de los diferentes esquemas terapéuticos ha conseguido aumentar la supervivencia a los 5 años pero no han conseguido obtener resultados favorables en la supervivencia global.

Justificación

Los biomarcadores séricos ováricos poseen una alta sensibilidad para el diagnóstico clínico de la enfermedad pero muy poca en el diagnóstico precoz o en el cribado. Actualmente hay identificados 18 biomarcadores con un potencial papel diagnóstico, de ellos al menos 3 se relacionan con un buen pronóstico y aumento de la supervivencia, el resto con un mal pronóstico y descenso de la supervivencia

Tabla 1. Nuevos marcadores con potencial pronóstico.

(Curr Opin Obstet Gynecol.2008;20:9-13)

Biomarcador	Prueba	Buen pronóstico	Mal pronóstico
MUC4	Inmunohistoquímica		✓
MMP9	Inmunohistoquímica		✓
YKL-40	ELISA en suero	✓	
CD105	Inmunohistoquímica		✓
Isoformas del receptor de la progesterona	Inmunohistoquímica	✓	
M-CAM	Inmunohistoquímica		✓
Ep-CAM	Inmunohistoquímica		✓
Metilación de IGFBP3	Metilación PCR		✓
p21 bajo y p16 alto	Inmunohistoquímica		✓
CD46	Inmunohistoquímica		✓
CD24	Inmunohistoquímica		✓
Proteína C reactiva	ELISA en suero		✓
kHLK8	ELISA en suero	✓	
HLA-A2	PCR		✓
VEGF	ELISA en suero		✓
Erb-3	Inmunohistoquímica		✓
DFF45	Inmunohistoquímica		✓
4EBP1 fosforilado	Inmunohistoquímica		✓

La carencia de marcadores específicos del cáncer de ovario dificulta avanzar en la identificación precoz de la enfermedad con técnicas no invasivas.

Hasta ahora ésta consistía en la exploración física, la ultrasonografía y/o el marcador antigénico CA125 (CA-125) que asociados permiten únicamente un 30-45% de los diagnóstico en fases precoces ⁷.

El CA-125 es un buen marcador clínico del adenocarcinoma ovario papilar seroso en pacientes post menopáusicas. En las mujeres premenopáusicas, en la histología tumoral no serosa y en estadios iniciales de la enfermedad es un marcador menos fiable. Falsas elevaciones de este marcador se producen en algunas situaciones clínicas benignas como el embarazo, el leiomioma uterino, la endometriosis y las infecciones intrabdominales⁸.

La identificación de de otros marcadores específicos del cáncer de ovario es esencial para mejorar el diagnóstico y la atención de las pacientes afectadas.

Descripción de la tecnología

Nombre de la tecnología

Panel de biomarcadores séricos en el diagnóstico precoz del cáncer de ovario.

Hemos identificado dos paneles comercializados. No hemos encontrado documentación sobre cuales son sus componentes.

OVA1 desarrollado por Vermilion, Inc. Fremont California en colaboración con la Johns Hopkins University en Baltimore¹. Permite la identificación, por técnica de inmunoensayo, de cinco proteínas cuya concentración sérica cambia en las pacientes con cáncer de ovario dando los resultados en una escala de malignidad entre 0-10.

OvPlex desarrollado por la empresa Healthlinx, Australia que inició su distribución a finales de 2008². Permite la identificación también de 5 biomarcadores, uno de ellos CA-125 pero no hemos encontrado documentación sobre el resto de marcadores.

Descripción

Se obtiene sangre de las pacientes (10 ml) mediante venopunción con Vacutainer. Se deja coagular durante 60-90 minutos y se centrifuga durante 10 minutos a 1300 x G. Posteriormente se separa el suero y se almacena a -80 grados centígrados hasta el momento de aplicar el panel de marcadores.

Posteriormente por técnicas enzimáticas (generalmente ELISA) se conjugan el suero de las pacientes con los marcadores a estudio para realizar la determinación y cuantificación del marcador.

En general los paneles contienen el CA-125 y otros marcadores relacionados con distintos estados de desarrollo del ovario. El tipo y número (de 3 a 6) de marcadores incluidos en cada panel puede ser diferente.

La técnica de ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) es utilizada para la detección de muy diversas moléculas biológicas, basándose en la especificidad del reconocimiento antígeno-anticuerpo y en la sensibilidad de las pruebas enzimáticas. Puede realizarse siguiendo un método directo o indirecto. El método directo permite la detección

¹ http://www.vermillion.com/ov_ca_assay.cfm

² <http://www.genomeweb.com/dxpgx/healthlinx%E2%80%99s-ovplex>

del antígeno con un anticuerpo específico conjugado con una enzima como sistema de marcaje. En el método indirecto el antígeno reacciona con el anticuerpo específico. El complejo antígeno-anticuerpo es entonces detectado por un segundo anticuerpo que reconoce dominios constantes de anticuerpos. Este anticuerpo, que suele ser específico de especie, es el que está marcado enzimáticamente. En ambos métodos, la reacción enzimática puede ser detectada espectrofotográficamente con un lector ELISA⁵.

La elevación o descenso de las concentraciones de los marcadores según los paneles utilizados aporta información sobre la naturaleza de la masa ovárica que tenga la paciente (benigna o maligna) e identificar mujeres cáncer de ovario en estadio iniciales.

Estado de desarrollo de la tecnología

Ensayos clínicos controlados en fase de publicación de resultados.

Con fecha 14 de Septiembre de 2009 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la prueba sanguínea OVA1 Vermillion, Inc and Quiest Diagnostic³.

No hemos recuperado datos sobre el estado de desarrollo de OvPlex.

Difusión

No existen datos publicados

Tecnologías alternativas

Identificación y cuantificación del antígeno CA-125 generalmente asociado a la exploración física y el examen ultrasonográfico.

Se piensa que, debido a la baja prevalencia de estos tumores, no es recomendable hacer cribado a las mujeres asintomáticas, sin embargo en mujeres de alto riesgo sería conveniente realizar anualmente examen recto-vaginal, CA-125 y ecografía transvaginal.

³ <http://www.genomeweb.com/dxpgx/healthlinx%E2%80%99s-ovplex>

Características clínicas

Tipo de tecnología

Diagnóstico

Ámbito de aplicación de la tecnología

Hospitalario

Indicaciones

La indicación principal es el diagnóstico de cáncer de ovario en estadio I y II y la diferenciación entre tumor maligno o benigno en mujeres con una masa abdominal sospechosa

Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

Detectar precozmente nuevas tecnologías o cambios en las existentes, con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.

Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.

Aportar información actualizada que ayude a la toma de decisiones en los distintos niveles del Sistema Sanitario.

Los objetivos específicos de este informe se centraron en conocer la sensibilidad y especificidad de la determinación combinada de los biomarcadores séricos relacionados con el cáncer de ovario en su detección precoz.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura. La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Sanitario Público.

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda se centró en localizar informes de evaluación, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de cohortes y estudios de pruebas diagnósticas que describían los resultados del sistema ya implantados.

Estrategia de búsqueda.

Se consultaron el Centre for Reviews and Dissemination (CRD HTA Database), ECRI Institute, Cochrane Library para localizar informes de evaluación y revisiones sistemáticas. Se diseñó una estrategia de búsqueda empleando las palabras clave “biomarker”, “serum”, “ovarian cancer” y “ovarian neoplasm” “early (detection OR diagnosis)” para las bases de datos referenciales MedLine y Embase que fueron consultadas sin límite de fecha (hasta el 10 de septiembre 2009).

Se consultó, así mismo, la Food and Drug Administration (FDA) y las páginas web de las casas comerciales implicadas.

Criterios de inclusión/exclusión

Para la selección de los estudios se definieron los siguientes criterios de inclusión:

Población: pacientes con carcinoma de ovario en estadios iniciales (I y II).

Intervención: Paneles de más de dos biomarcadores séricos relacionados con el cáncer de ovario.

Comparación: CA-125

Resultados: Sensibilidad y especificidad.

Idioma: español, inglés, francés, italiano.

No fueron considerados para la evolución crítica las series de casos sin grupo control, revisiones de tipo descriptivo-narrativo, trabajos con animales, estudios “*in vitro*”, protocolos, encuestas, cartas al editor, comentarios y comunicaciones a congresos.

Lectura crítica

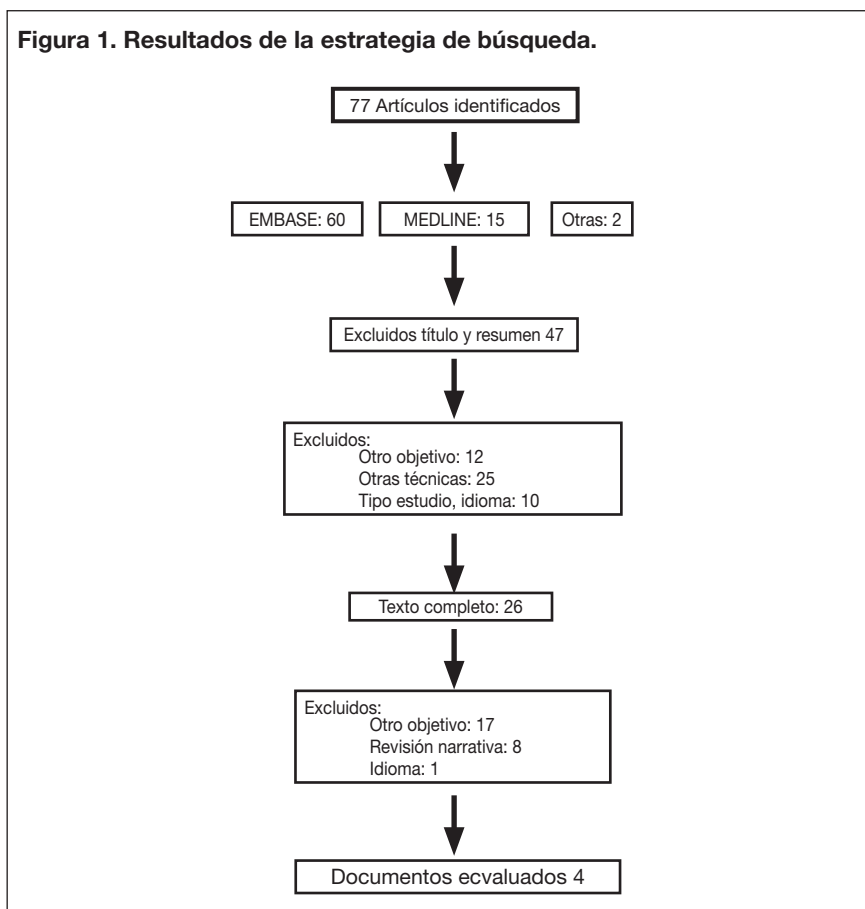
Se realizó una lectura crítica de los artículos seleccionados para valorar la calidad metodológica, para ello se utilizaron los criterios CASPe (*Critical Appraisal Skills Programme Español*)⁹ para pruebas diagnósticas y las recomendaciones de INHATA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*)¹⁰ para revisiones sistemáticas e informes gubernamentales.

Resultados

Resultado de la búsqueda

Recuperamos 77 referencias bibliográficas de las fuentes investigadas después de eliminar duplicados. Tras la primera fase de lectura de título y resumen, fueron seccionados 30 trabajos para su lectura a texto completo. De ellos, se eliminaron los trabajos que no cumplieron claramente los criterios de inclusión quedando cuatro artículos seleccionados para su evaluación crítica.

Figura 1. Resultados de la estrategia de búsqueda.



Descripción de los estudios

Nosov ¹¹, analizó en el suero de 358 mujeres (clasificadas en cuatro grupos: sano, tumores benignos, cáncer de ovario en estadio precoz, cáncer de ovario en estadio avanzado) los marcadores apolipoproteína A-1, transferrina, transeritina y CA125 con el objetivo de determinar la efectividad del panel de marcadores en la detección del cáncer de ovario. El análisis multivariante realizado identificó a la transferrina y al CA-125 como los marcadores más elevados en el suero de pacientes con cáncer de ovario en estadios iniciales en comparación al detectado en el suero de mujeres sanas ($p = 0,005$ y $p = 01$ respectivamente). La determinación de los cuatro marcadores incrementó la sensibilidad y la especificidad de la prueba a un 96% con un área bajo la curva de 99%. Los subtipos histológicos endometriode y seroso fueron los mejor identificados alcanzando una especificidad del 98 y 94% respectivamente. Estos datos mejoraron resultados previamente publicados por el mismo equipo en 2007¹².

Havrilesky y colaboradores¹³ realizaron, en un estudio retrospectivo, la determinación de nueve biomarcadores (CA125, HE4, Glycodelina, MMP7, SLP1, Plau-R, Muc-, PAI-1, Inhinina-1) por técnica ELISA. Los casos fueron el suero de 200 mujeres previamente diagnosticadas de cáncer de ovario (en diferentes centros, con distintas características histológicas y en estadios tumorales I, II, III), y los controles fueron sueros de donantes sanas de sangre. Determinaron la sensibilidad y la especificidad de cada marcador usando los valores del grupo control como variable binaria con dos desviaciones estándar (2DS) utilizando el mejor punto de corte obtenido en las curvas de ROC (*best cut off*). También evaluaron la sensibilidad y especificidad de las combinaciones de múltiples marcadores mediante análisis de regresión logística y una validación para apoyar la solidez de los resultados obtenidos. El análisis de los marcadores de forma individual mostró que el HE4 era el de mayor sensibilidad (45,1%-82,7%) y de mayor especificidad (70,3-98,2%) en el diagnóstico de estadio iniciales del cáncer de ovario. Posteriormente realizó numerosas combinaciones de marcadores siendo la combinación de CA125, HE4, Glycodelina, Plau-R y MMP7 la que mostró una mayor sensibilidad (78,9%) y especificidad (93,2%). El panel de multimarcadores mostró frente al CA-125 un incremento estadísticamente significativo ($>0,0001$) del área bajo la curva ROC. Para el autor la determinación de HE4 en un primer paso y del panel en un segundo paso es útil en la detección precoz del cáncer de ovario. Este trabajo fue financiado por la casa que comercializó los marcadores (BD-TriPath Oncology)

Un panel de seis proteínas (CA-125, leptina, prolactina, factor inhibidor de los macrófagos (MIF), osteopontina y IGF-II) fue el estudiado por Visintin y colaboradores¹⁴, en un intento de realizar un diagnóstico precoz del cáncer de ovario. Los marcadores seleccionados fueron proteínas relacionadas con el desarrollo ovárico y entre las que existe un equilibrio biológico. Su hipótesis de estudio se basó en el hecho de que la existencia de células malignas alteraría dicho equilibrio y produciría modificaciones en las concentraciones plasmáticas de estos marcadores. El autor realizó la determinación de los 6 marcadores por técnicas inmunológicas de forma simultánea. Las muestras séricas de los casos se obtuvieron de 156 mujeres de nuevo diagnóstico (36 en estadio I y II y 120 en estadios III, IV) y las del grupo control de 362 mujeres sanas que realizaban su visita periódica al ginecólogo. La concentración de leptina y el IGFII descendió en los diagnósticos positivos de cáncer de ovario aumentado la del resto de marcadores.

Zhang y colaboradores¹⁵ analizaron la combinación de cuatro marcadores CA-125II; CA15,3; CA72-3 y MCSF por radioinmunoanálisis en 468 muestras de suero pertenecientes a 115 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario (72 en estadio I, 7 en estadio II y 36 en estadio avanzado) y el suero de 225 mujeres sanas de 101 con diagnóstico de tumores benignos. Todos los marcadores presentaron determinaciones muy elevadas en las mujeres con cáncer frente a las mujeres sanas o con tumores benignos ($p < 0,000001$). Con una especificidad fija del 98% las diferencias en sensibilidad entre CA 125 y el resto de marcadores fueron estadísticamente significativas en los estadios iniciales de los cánceres epiteliales ($p = 0,040$).

Tabla 2: Estudios incluidos				
AUTOR/AÑO	Tipo de estudio	N	TIPO DE CÁNCER	CALIDAD ESTUDIO CaspE C-C
Nosov/0/9	C-C retrospectivo	358 Casos: 93 Control:90 mujeres sanas	79 tumores benignos 90 CA estadio I y II (Seroso 31, Mucinoso 4 Endometriode 42, Células claras13)	Media
Havrilesky/08	C-C retrospectivo	700 Caso: 200 Control:500 mujeres sanas	Todos los tipos histológicos Estadio I III III	Media –baja (no realiza cegamiento ni aleatorización, sesgo de selección)
Visiting/08	C-C retrospectivo	518 Casos: 156 (36 I, II y 120 III ,IV) Controlles: 362 mujeres sanas	Todos los tipos histológicos Estadio I III III IV	Media no consta aleatorización ni cegamiento
Zhang/07	C-C retrospectivo	468 Casos: 142 Controlles:326 Mujeres sanas o tumores benignos	Todos los tipos histológicos Estadio I III III IV	Media- no consta aleatorización ni cegamiento
C-C: Casos y controles				

Tabla 2: Estudios incluidos (Continuación)

AUTOR/AÑO	TÉCNICA	MARCADOR	RESULTADOS		
Nosov/0/9	Inmunoturbidimetría	CA-125 Apolipoproteína-1 Tranferrina Transtritrina	96	96	99
Havrilesky/08	ELISA	CA125, HE4, GICODELINA, MMP7, SLP1, Plau-R,	2SD 73,7 Best 76,7	2SD 93,7 Best 97,2	2SD 0,93 Best 0,95
Visiting/08	MULTIPLIX ASSAY	CA-125, LEPTINA, PROLACTINA, FACTOR INHIBIDOR MACRÓFAGO (MIF), OSTEOPONTINA, IGF-II	91,6 95,3 incluyendo todos estadios tumorales	99,4 incluyendo todos estadios tumorales	88-94 Según el modelo aplicado
Zhang/07	RIA	4CA-125II, CA15-3, CA72-3, MCSF	71	98	No aporta datos sobre el conjunto de los marcadores sino de forma individual CA-125II 90% CA72-3 84,7% CA15-3, 67,9 % MCSF 79%
2DS: 2 Desviaciones estándar Best: "The Best Cut off" o el mejor punto de corte					

Estudios en marcha

Se ha recuperado un estudio en la Clinical Trials.org que ha sido finalizado pero que al cierre de nuestra búsqueda no ha sido publicado

Título: Assess Cancer in Ovarian Tumors With Biomarkers.

Título original: Whole Blood Collection Protocol For Ovarian Assay Clinical Trial In Women With Ovarian Tumors

Sponsor: CIPHERGEN Biosystems

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00436189

Tipo de estudio: Diagnóstico, no randomizado, no cegado, no controlado, con un único grupo de análisis para realizar un estudio de eficacia.

El estudio Ova1 tiene como objetivo la evaluación de proteínas identificadas en una muestra de sangre para ayudar en la diferenciación de masas abdominales malignas o benignas antes de la cirugía.

Aspectos económicos

La diferencia histológica en los cánceres de ovario los convierte en enfermedades diferentes, las estrategias de diagnóstico precoz y los cálculos de coste beneficio en su aplicación pueden diferir en cada tipo histológico.

Estudios de Evaluación económica

No recuperados

Coste por unidad y precio

No hemos recuperado información al respecto

Anexo1. Estrategia de búsqueda

Estrategias de búsqueda en bases referenciales.

Medline

1	ovarian cancer	(13959)
2	ovarian neoplasm	(12541)
3	1 or 2	(26498)
4	biomarkers	(12138)
5	multiplex	(11846)
6	serum protein	(10173)
7	early (diagnosis or detection)	(15087)
8	3 and 7	(103)
9	4 or 5 or 6	(34109)
10	8 and 9	(10)

Embase

#1.	ovarian AND 'cancer'/exp	43,716
#2.	ovarian AND 'neoplasm'/exp	43,716
#3.	#1 OR #2	43,716
#4.	biomarkers	26,641
#5.	multiplex	13,699
#6.	'serum'/exp AND 'protein'/exp	1,712
#7.	#4 OR #5 OR #6	41,847
#8.	early AND ('diagnosis'/exp OR detection)	223,587
#9.	#3 AND #8	2,619
#10.	#7 AND #9	77

Otras direcciones

<http://www.medicalnewstoday.com/articles/138542.php>

http://www.vermillion.com/ov_ca_assay.cfm

<http://www.fda.gov/>

<http://www.todocancer.com/ESP>

<http://www.genomeweb.com/dxpgx/healthlinx%E2%80%99s-ovplex>

Referencias

1. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC). El cáncer de ovario en cifras. Disponible en URL:<http://www.todocancer.com/ESP/Informacion+Cancer/Canceres+por+localizaciones/Cancer+de+Ovario/Cancer+de+Ovario+en+cifras.htm>. Acceso: 2009-10-14. (Archived by WebCite® at <http://www.webcitation.org/5kWBtSDeZ>)
2. Permut-Wey J, Boulware D, Valkov N. Sampling strategies for tissue microarrays to evaluate biomarkers in ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:28-34.
3. Gagnon A, Ye. Discovery and application of protein biomarkers for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2008;20:9-13.
4. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. ovarian cancer. *Lancet*. 2009;374:1371-82.
5. Kim K, Visitin I, Alvero AB, Mor G. Development and validation of a protein based signature for detection of ovarian cancer. *Clin Lab Med*. 2009;29:47-55.
6. Mutch D. Surgical management of ovarian cancer. *Semin Oncol*. 2002;29:3-8.
7. Goff BA; Muntz HG. Screening and early diagnosis of ovarian cancer. *Women's Health Prim Care*. 2005;8:262-8.
8. Cohen LS, Escobar PF, Schamn C. Three dimensional power Doppler ultrasound improve the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol*. 2001;82:40-8.
9. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura. 11 preguntas para entender una evaluación económica [Internet]. Alicante: CASPe España, Coordinación General. 2005. [consulta 20/09/2010]. URL: <http://www.redcaspe.org/descargas/fichero/475>.
10. International Network of Agencies for Health Technology Assessment. 2002 Consultado 14/09/2009] Disponible en URL:<http://www.inatha.org/publications>

11. Nosov V, Su F, Amneus M, Birrer M, Robins T, Kotlerman J, et al. Validation of serum biomarkers for detection of early-stage ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:639-92.
12. Su F, Lang J, Kumar A, Ng C, Hsieh B, Suchard MA, et al. Validation of candidate serum ovarian cancer biomarkers for early detection. *Biomarker insights.* 2007;2:369-75.
13. Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecol Oncol.* 2008;110:374-82.
14. Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2008;14:1065-72.
15. Zhang Z, Yu Y, Xu F, Berchuck A, van Haaften-Day C, Havrilesky LJ, et al. Combining multiple serum tumor markers improves detection of stage I epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;107:526-31.

ISBN 978-84-96990-64-7



9 788496 990647

Precio: 10 €