

Andrea Espiau Romera

Utilidad del marcador HE4 preoperatorio en el cáncer de endometrio

Director/es

Baquedano Mainar, Laura
Coronado Martin, Pluvio Jesus

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

UTILIDAD DEL MARCADOR HE4
PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE
ENDOMETRIO

Autor

Andrea Espiau Romera

Director/es

Baquedano Mainar, Laura
Coronado Martin, Pluvio Jesus

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2022



Universidad
Zaragoza



TESIS DOCTORAL

UTILIDAD DEL MARCADOR HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Autora

Andrea Espiau Romera

Directores

Dra. Laura Baquedano Mainar

Dr. Pluvio Jesús Coronado Martín

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

UTILIDAD DEL MARCADOR HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Memoria presentada por

ANDREA ESPIAU ROMERA

Para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad de Zaragoza

DIRECTORES DE TESIS

DRA. LAURA BAQUEDANO MAINAR

Hospital Universitario Miguel Servet. Universidad de Zaragoza

DR. PLUVIO JESÚS CORONADO MARTÍN

Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense Madrid



**Departamento de
Cirugía**
Universidad Zaragoza

La doctora Dña. LAURA BAQUEDANO MAINAR

ACREDITA:

Que ANDREA ESPIAU ROMERA, graduada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo que les presenta como memoria para optar al grado de Doctor, con el título: "Utilidad del marcador HE4 preoperatorio en el cáncer de endometrio".

Después de su revisión, considero que reúne los requisitos exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para ser considerada como Tesis Doctoral para ser defendida en sesión pública ante el tribunal que le sea asignado para juzgarla.

Y para que conste, de acuerdo con la legislación vigente y a petición de la interesada, firma el presente certificado en Zaragoza, 11 de abril de 2022.

Fdo. Laura Baquedano Mainar



**Departamento de
Cirugía**
Universidad Zaragoza

El doctor D. PLUVIO JESÚS CORONADO MARTÍN

ACREDITA:

Que ANDREA ESPIAU ROMERA, graduada en Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo que les presenta como memoria para optar al grado de Doctor, con el título: “Utilidad del marcador HE4 preoperatorio en el cáncer de endometrio”.

Después de su revisión, considero que reúne los requisitos exigidos por la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza para ser considerada como Tesis Doctoral para ser defendida en sesión pública ante el tribunal que le sea asignado para juzgarla.

Y para que conste, de acuerdo con la legislación vigente y a petición de la interesada, firma el presente certificado en Madrid, a 10 de abril de 2022.

Fdo. Pluvio Jesús Coronado Martín

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar querría agradecer a la Dra. Laura Baquedano, esencia y pilar de esta tesis, por todo el tiempo que ha invertido en mí. Desde que entré por la puerta del hospital me cogiste de la mano y me has guiado de cerca por el camino de la investigación. Eres la evidencia de que con esfuerzo, dedicación y pasión por el trabajo, se puede llegar lejos. Muchas gracias de corazón, Mari Carmen.

Al Dr. Pluvio Coronado por el apoyo recibido desde mucho antes de empezar esta tesis. Tu experiencia ha sido indispensable para poder finalizar este proyecto, así como tu tiempo y tus palabras de ánimo.

A todos mis compañeros del Hospital Miguel Servet, que me formasteis durante la residencia y me seguís enseñando a diario. Sin vosotros hubiera sido imposible ser la ginecóloga que soy. En especial a la Dra. Puente y la Dra Chóliz, que habéis hecho que el camino de la residencia haya sido inolvidable y lo habéis llenado de alegría, amistad y buenos momentos.

Al Dr. Orós por ser mi primera toma de contacto con la ginecología y con la faceta investigadora de nuestra profesión. Tu pasión por la investigación es contagiosa, siempre has creído en mí y me has animado a que siguiera por el camino de la investigación.

A mis colaboradores desde la distancia: la Dra. Cuesta por su apoyo desde León y el Dr. Adiego por ser mi embajador del HE4 en Alcañiz.

A mi familia, Mamá, Papá y Pilu por ser un ejemplo de inspiración y enseñarme que rendirse nunca ha sido una opción. Por todo el apoyo recibido durante la carrera, MIR y residencia, sin vosotros no estaría donde ahora estoy. Mención especial a mi padre/revisor/traductor/crítico Fernando Espiau que tantas horas has invertido en este proyecto siempre con tanto cariño.

Y a ti Víctor, por poner un poco de calma en mi vida revolucionada, por tanta paciencia invertida diariamente durante tantos años para que este proyecto fuera posible. Gracias por entender mis tardes interminables metida en la habitación y salir solo para cenar a mesa puesta. Espero poder agradecértelo en lo que nos quede de viaje.

Por todos los que he nombrado y los que habéis estado a mi lado, MUCHÍSIMAS GRACIAS.

*“Es más fácil caminar colina abajo que hacia arriba,
pero las mejores vistas se ven desde lo alto.”*

Arnold Bennett

*“Andar y ver,
tropezar y no caer.”*

Puri Romera

TESIS POR COMPENDIO DE PUBLICACIONES

La presente Tesis Doctoral ha sido estructurada siguiendo las directrices de la normativa para la presentación de tesis doctorales como COMPENDIO DE PUBLICACIONES.

Los estudios que conforman esta Tesis Doctoral pertenecen a la misma línea de investigación. Los resultados obtenidos han aportado información relevante y novedosa sobre el tema y han sido recogidos en cinco publicaciones, que a continuación se detallan. (Anexos 1 al 5).

1. Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, De Bonrostro Torralba C, Coronado Martín PJ, Baquedano Mainar L. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):265-268. doi: 10.1002/ijgo.13140.

- Estado: publicado
- Factor de impacto: 2,216 (JCR)
- Cuartil: Q2
- Área temática: *Obstetrics & Gynecology*

2. Espiau Romera A, Coronado Martín PJ, Chóliz Ezquerro M, Cuesta Guardiola T, Adiego Calvo I, Baquedano Mainar L. Value of preoperative HE4 as predictor of advanced disease in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;153:64–70. doi: 10.1002/ijgo.13473.

- Estado: publicado
- Factor de impacto: 2,216 (JCR)
- Cuartil: Q2
- Área temática: *Obstetrics & Gynecology*

3. Baquedano Mainar L, Espiau Romera A, Coronado Martín PJ. HE4 in endometrioid and nonendometrioid subtype of endometrial cancer does not mean the same. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2020;41(6):1039-1044. doi: 10.31083/j.ejgo.2020.06.2191.

- Estado: publicado
- Factor de impacto: 0,215 (JCR)
- Cuartil: Q4
- Área temática: *Obstetrics & Gynecology; Oncology*

4. Baquedano Mainar L, Espiau Romera A, Álvarez Sarrado L, José Gutiérrez Y, Navarro Sierra J, Ruiz Conde MA. He4 Marker in Endometrial Cancer: Reality or Fiction?. *Am J Biomed Sci & Res.* 2019;6(1). *AJBSR. MS.ID.000994.* doi: 10.34297/AJBSR.2019.05.000994.

- Estado: publicado
- Factor de impacto: 0,823 (ISI 2019)

5. Espiau Romera A, Baquedano Mainar L, Puente Luján MJ, Laborda Gotor R, Ruiz Campo L, Ruiz Conde MA. Preoperative HE4 Tumor Marker and Prognostic Factors in Endometrial Cancer: Review Article. *Journal of Analytical Oncology.* 2019; 8:39-42. doi:10.30683/1927-7229.2019.08.06.

- Estado: publicado
- Factor de impacto: 0,136 (SJR 2019)

ÍNDICE DE CONTENIDO

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	3
1.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	5
1.3. TIPOS Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	6
1.3.1. Clasificación clínico – patológica	7
1.3.2. Clasificación histológica.....	9
1.3.3. Clasificación genética	10
1.4. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO.....	11
1.5. VÍAS DE DISEMINACIÓN.....	12
1.6. ESTADIFICACIÓN	13
1.6.1. Estudio preoperatorio y de extensión	14
1.6.2. Cirugía de la estadificación.....	16
1.6.3. Técnica del ganglio centinela	20
1.6.4. Vía de abordaje	21
1.7. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	23
1.7.1. Estadio FIGO	23
1.7.2. Metástasis ganglionares	24
1.7.3. Invasión miometrial.....	25
1.7.4. Tipo histológico.....	27
1.7.5. Grado histológico.....	29
1.7.6. Edad	30
1.7.7. Tamaño tumoral.....	32
1.7.8. IELV.....	33
1.7.9. Otros factores pronósticos.....	34

1.8.	GRUPOS DE RIESGO	35
1.9.	TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO	37
1.9.1.	Cirugía	37
1.9.1.1.	Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio tipo I	37
1.9.1.2.	Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio tipo II	38
1.9.2.	Tratamiento adyuvante	38
1.10.	MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO ...	40
1.10.1.	HE4.....	41
1.10.2.	Uso del HE4 en el cáncer de endometrio	42
1.10.2.1.	Uso del HE4 en el diagnóstico en el cáncer de endometrio	43
1.10.2.2.	Valor pronóstico del HE4 en el cáncer de endometrio	43
1.11.	JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA.....	45
2.	HIPÓTESIS.....	47
2.1.	HIPÓTESIS PRINCIPAL	49
2.2.	HIPÓTESIS SECUNDARIAS	49
3.	OBJETIVOS	51
3.1.	OBJETIVO PRINCIPAL.....	53
3.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS	53
4.	SUMARIO DE PROYECTOS	55
4.1.	DISEÑO DE LOS PROYECTOS.....	57
4.2.	PROYECTO 1: EVIDENCIA SOBRE EL VALOR PREOPERATORIO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO Y REVISIÓN DE RESULTADOS DEL PROYECTO PILOTO.....	58
4.2.1.	Evidencia sobre el valor preoperatorio del HE4 en el cáncer de endometrio.....	58
4.2.1.1.	Material y métodos.....	59

4.2.1.2. Resultados	60
4.2.1.2.1. Estudio del punto de corte del marcador HE4 en la detección de metástasis linfáticas y enfermedad diseminada	64
4.2.2. Revisión de resultados del proyecto piloto	66
4.3. PROYECTO 2: VALOR DEL HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO SUBTIPO ENDOMETRIOIDE	69
4.3.1. Material y métodos	70
4.3.1.1. Selección de la muestra	70
4.3.1.2. Variables del estudio	71
4.3.1.3. Manejo de las pacientes	72
4.3.1.4. Consideraciones éticas	73
4.3.1.5. Análisis estadístico.....	73
4.3.2. Resultados.....	74
4.3.2.1. Correlación del valor HE4 preoperatorio con variables pronósticas	75
4.3.2.2. Curvas ROC y definición valor de HE4 de punto de corte	78
4.4. PROYECTO 3: VALOR PRONÓSTICO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. ANÁLISIS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO	83
4.4.1. Material y métodos	84
4.4.1.1. Selección de la muestra	84
4.4.1.2. Variables del estudio	86
4.4.1.3. Manejo de las pacientes	87
4.4.1.4. Consideraciones éticas	88
4.4.1.5. Análisis estadístico.....	88
4.4.2. Resultados.....	88

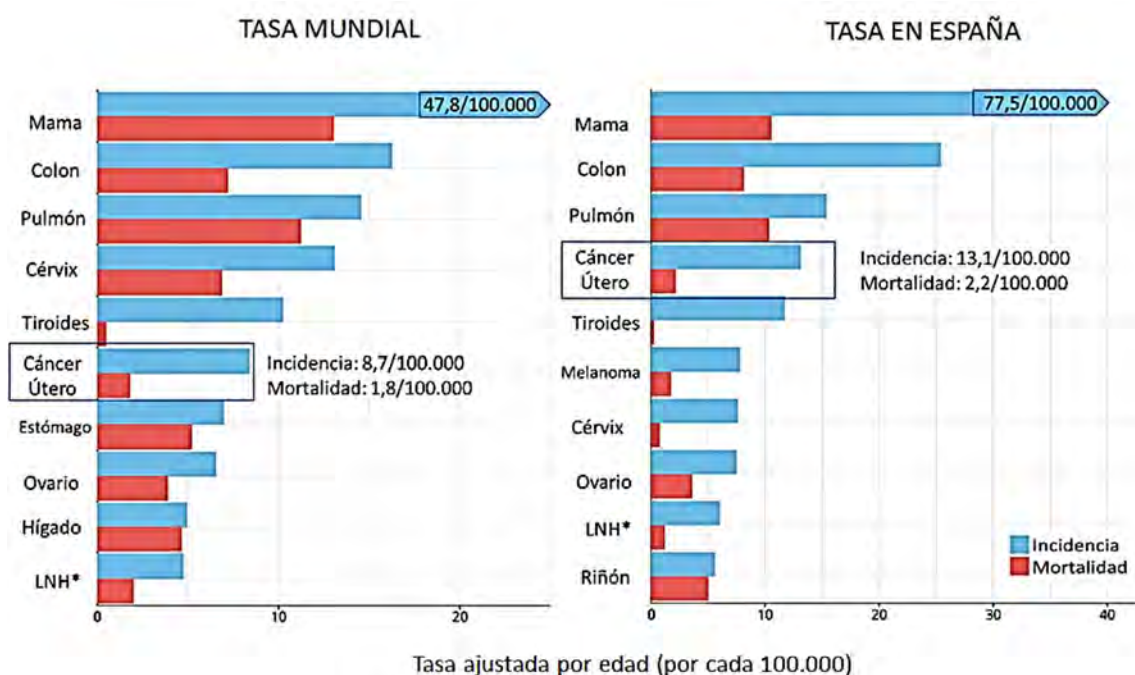
5. DISCUSIÓN	93
5.1. DISCUSIÓN PROYECTO 1: EVIDENCIA SOBRE EL VALOR PREOPERATORIO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO Y REVISIÓN DE RESULTADOS DEL PROYECTO PILOTO.....	95
5.1.1. Discusión acerca de la evidencia sobre el valor preoperatorio del HE4 en el cáncer de endometrio	95
5.1.2. Discusión sobre los resultados del proyecto piloto	98
5.2. DISCUSIÓN PROYECTO 2: VALOR DEL HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO SUBTIPO ENDOMETRIOIDE.....	100
5.2.1. Fortalezas y limitaciones	103
5.3. DISCUSIÓN PROYECTO 3: VALOR PRONÓSTICO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. ANÁLISIS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO	105
5.3.1. Fortalezas y limitaciones	108
6. CONCLUSIONES	109
6.1. CONCLUSIONES.....	111
6.2. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	112
7. ABREVIATURAS	113
8. BIBLIOGRAFÍA	119
9. ANEXOS	133

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Según las estimaciones publicadas por la “International Agency for Research on Cancer” (IARC) en base al proyecto GLOBOCAN de 2020 ¹ el cáncer de endometrio (CE) representa el 4,5% de los tumores malignos de la mujer y es la sexta causa de cáncer en las mismas a nivel mundial, después del de mama, colon, pulmón, cérvix uterino y tiroides. En 2020 tuvo una incidencia del 8,7/100.000 y una mortalidad del 1,8/100.000 (ajustado por edad), que representó 417.367 nuevos casos y 97.370 muertes en el mundo (Figura 1).

En España el CE es el tumor más frecuente del tracto genital femenino y el segundo en mortalidad tras el cáncer de ovario, con una incidencia del 13,1/100.000 y una mortalidad del 2,2/100.000 (ajustado por edad). En 2020 el CE representó el 5,6% de los nuevos casos de cáncer (6.597 casos) y el 3,64% de las causas de muerte por cáncer (1.647 muertes) en las mujeres españolas (Figura 1). ¹



*LNH (Linfoma no Hodgkin)

Figura 1. Incidencia y mortalidad de los cánceres más frecuentes. GLOBOCAN 2020 ¹

En la actualidad se observa una tendencia creciente de la incidencia del CE. Según la IARC, en 2012 se registraron 319.600 casos nuevos en el mundo y 382.069 en 2018.² Se aprecia así un aumento del 23,42% de 2012 a 2020.³

Las posibles causas por las que se produce esta tendencia creciente de la incidencia de CE son, entre otras razones, el aumento de la esperanza de vida, la disminución de la práctica de histerectomía y un aumento de la tasa de obesidad y otros factores de riesgo para el CE.⁴

Respecto a la mortalidad, globalmente se mantiene estable, ya que en 2012 la mortalidad mundial del CE era del 1,8/100,000 y en 2018 del 2,2/100,000,² cifra que se mantuvo en 2020. En España, si se comparan las cifras de mortalidad desde 2008, se objetiva un descenso progresivo pero mantenido en la mortalidad por CE (3,1/100.000 en 2008, 2,4/100.000 en 2010, 1,88 en 2012 y 2,2 en 2018 y 2020).^{2,5}

El diagnóstico de CE suele realizarse tras la menopausia, teniendo su máximo pico de incidencia entre los 60-70 años. Se presenta en la mayoría de las ocasiones como un sangrado vaginal postmenopáusico, que supone una señal de alarma que permite un diagnóstico en estadios precoces.⁴ Más del 90% de los casos aparecen en mujeres mayores de 50 años con una mediana de edad al diagnóstico de 63 años. Sin embargo, el 4% de las mujeres son diagnosticadas antes de los 40 años, la mayoría de las cuales quiere preservar su fertilidad.⁶

1.2. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El CE se desarrolla a partir de la capa más interna del útero, el endometrio, representando el origen de la mayoría de los tumores uterinos. El estímulo hormonal descompensado (mayor estímulo estrogénico respecto al gestagénico) se considera uno de los paradigmas en la etiología del CE, sobre todo del tipo I o endometriode, ya que tiene efectos proliferativos sobre el endometrio que pueden derivar en mutaciones en oncogenes y genes de supresión tumoral. ⁴ Los principales factores de riesgo se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo del CE. Oncoguía SEGO 2016 ⁷

FACTORES DE RIESGO CÁNCER DE ENDOMETRIO	RR*
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Riesgo familiar o genético	5-20
Antecedente cáncer de mama	>5
TMX*, edad avanzada, nuliparidad, menopausia tardía, obesidad	2-5
Diabetes, hipertensión arterial	1,3-3
SOP*, menarquia temprana, ciclos anovulatorios	1,5-2

*RR (riesgo relativo); TMX (tamoxifeno); SOP (síndrome ovario poliquístico)

1.3. TIPOS Y CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El CE fue catalogado por primera vez por Bokhman en 1983, cuya clasificación permitió entender la naturaleza de dos subtipos tumorales muy diferentes en cuanto a su comportamiento clinicopatológico.⁸ Posteriormente la OMS (Organización Mundial de la Salud) en 2014 completó esta clasificación.⁹ Por último, el análisis genético del CE permite realizar una subdivisión más exhaustiva y clasificar a las pacientes de forma más individualizada y quizás abrir paso a nuevas dianas terapéuticas.¹⁰

Las tres clasificaciones descritas convergen y se relacionan entre sí, como muestra la Tabla 2.

Tabla 2. Comparación entre las diferentes clasificaciones de CE^{7,10}

	BOKHMAN	OMS*	THE CANCER GENOME ATLAS
Clasificación	Clínico-patológica	Histológica	Genética
Categorías	Tipo I	Endometrioides	POLE (ultramutado) Endometrioides IMS* (hipermutado) Endometrioides bajo nº copias Alto nº de copias (seroso-like)
	Tipo II	Seroso Células claras Carcinosarcoma	Alto nº de copias (seroso-like)

*OMS (Organización mundial de la salud); IMS(inestabilidad de microsatélites)

1.3.1. Clasificación clínico – patológica

Bokhman en 1983 propuso que las particularidades biológicas del tumor estaban determinadas por las alteraciones endocrinas y metabólicas previas a la aparición del CE y que a su vez, en función del subtipo tumoral, quedaba determinado su curso clínico y el pronóstico de la enfermedad.⁸ Así, clasificó el CE en dos grandes grupos clínico-patológicos que en la actualidad siguen vigentes y cuyas características se muestran en la Tabla 3.^{4, 7, 9, 10}

Posteriormente se comprobó que el estudio molecular del CE también apoya la clasificación dicotómica de Bokhman (incluido en la Tabla 3), integrando histología y genética en su organización. Sin embargo, esta clasificación tiene varias limitaciones.¹⁰

Las características epidemiológicas de la población han cambiado desde 1983, aumentando la incidencia de la obesidad y el uso de la THM (terapia hormonal de la menopausia). Se ha visto que hasta el 19% de los CE tipo endometriode son de alto grado, no se asocian con hiperplasia endometrial y tienen tasas de supervivencia limitada. Por otro lado, hasta el 20% de los CE serosos no tienen invasión miometrial profunda, rasgo típico de los CE de alto grado.¹⁰

Además, la clasificación clásica de Bokhman no tiene en cuenta otros subtipos histológicos de CE como carcinosarcomas, carcinomas de células claras, o carcinomas indiferenciados.¹⁰

En este trabajo se van a utilizar a modo de sinónimos la nomenclatura endometriode/no endometriode y subtipo I/subtipo II, siguiendo la clasificación clásica del CE.

Tabla 3. Características clínico-patológicas de la clasificación de Bokhman ^{7,10}

CARACTERÍSTICAS	TIPO I	TIPO II
Tipos histológicos	CE* endometriode	CE* seroso, células claras, carcinosarcomas
Incidencia	60-70%	30-40%
Endometrio circundante	Hiperplasia	Atrofia
Asociación hiperestrogenismo	Alta	Baja
Sensibilidad a progestágenos	Alta	Baja
Asociación síndrome metabólico	Alta	Baja
Edad menopausia	Tardía (> 50 años)	Antes 50 años
Grado tumoral	G1-G3	G3
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Supervivencia a 5 años	86%	59%
Estadios al diagnóstico	Iniciales (I-II)	Avanzados (III-IV)
Invasión miometrial	Superficial	Profunda
Potencial diseminación a distancia	Bajo	Alto
Mutaciones asociadas	PTEN, KRAS, CTNNB1 y PIK3CA, PIK31R1, ARID1A e inestabilidad de microsatélites	TP53, PPP2R1A. Amplificación HER2

* CE (cáncer de endometrio)

1.3.2. Clasificación histológica

La OMS publicó en 2014 ⁹ una clasificación de los tumores del cuerpo uterino atendiendo únicamente a su histología, como muestra la Tabla 4. ^{5,7} Los carcinosarcomas (también llamados tumores Mülllerianos Mixtos Malignos) son carcinomas que presentan una transformación molecular hacia sarcoma, pero su historia natural depende en su mayoría del componente epitelial que suele ser de alto grado, asumiendo las características de los CE de tipo II. Es por ello que la mayoría de las sociedades los incluyen dentro de la clasificación de los carcinomas endometriales y no de los sarcomas. ^{6,7}

Tabla 4. Clasificación histológica de la OMS 2004 ⁹. Tumores epiteliales ^{5,7}

TIPO HISTOLÓGICO	SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	INCIDENCIA
Carcinoma endometriode	Diferenciación escamosa	70-80%
	Villoglandular	
	Secretor	
Adenocarcinoma mucinoso		1-9%
Adenocarcinoma seroso	CSEI*	5-10%
Adenocarcinoma células claras		2%
Tumores neuroendocrinos	Tumor carcinoide (bajo grado)	< 1%
	Alto grado de célula pequeña	
	Alto grado de célula grande	
Adenocarcinoma mixto		< 5%
CE* Indiferenciado/ desdiferenciado		< 5%
Carcinosarcoma		< 5%

*CSEI (*Carcinoma seroso endometrial intraepitelial*); CE (*cáncer de endometrio*)

1.3.3. Clasificación genética

La dualidad planteada por Bokhman se ha visto comprometida por la definición de cuatro tipos tumorales diferentes en función de las mutaciones genéticas expresadas, que son: POLE (ultramutado), IMS (inestabilidad de microsatélites) (hipermutado), número de copias bajo (endometriode) y número de copias alto (seroso-like).⁷ Se ha comprobado que desde el punto de vista molecular existe un solapamiento entre las mutaciones expresadas por cada subtipo histológico, por lo que el límite entre los dos grupos creados por Bokhman no parece muy definido.¹⁰

El estudio del DNA tumoral, de los receptores de estrógenos y progesterona, así como de la expresión de genes supresores de tumores y oncogenes todavía no tiene suficiente evidencia para considerar su incorporación en la estadificación de las pacientes.¹¹

En la presente tesis se incluye la clasificación genética a título informativo pero no se tiene en cuenta para clasificar a las pacientes, ya que su instauración y aceptación en las guías nacionales e internacionales es posterior a nuestro trabajo de investigación. Así, como se ha mencionado anteriormente, se usará la clasificación histológica clásica del CE.

1.4. DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

No existen estrategias eficientes de cribado poblacional, por lo que se debe insistir en la importancia de la detección precoz del CE atendiendo a los signos y síntomas de alarma, en especial en las mujeres con factores de riesgo. ⁴

Tan solo en aquellas mujeres con alto riesgo de CE, como son las portadoras de mutaciones de síndrome de Lynch, se recomienda el cribado anual con ecografía transvaginal y biopsia endometrial a partir de los 35 años, ya que tienen un 60% de riesgo de desarrollar CE a lo largo de su vida. ^{4, 6, 7}

Ante la aparición de un signo de sospecha, como es el sangrado uterino anómalo, se debe realizar una ecografía ginecológica, preferiblemente vía transvaginal. Se realizará una biopsia endometrial en si el grosor endometrial es mayor de 3 mm en la paciente sintomática, valorando sus factores de riesgo. La biopsia, que se recomienda realizar preferentemente de forma ambulatoria con cánula de aspirado a ciegas tipo Cornier, nos ayudará a tener un diagnóstico definitivo de CE. ⁷

Aunque no se considera la histeroscopia con biopsia dirigida como método diagnóstico de primera elección, se recomienda en determinadas circunstancias como biopsia endometrial no satisfactoria o persistencia de clínica a pesar de biopsia negativa. ⁷

1.5. VÍAS DE DISEMINACIÓN

Las principales vías de diseminación del CE son las extensiones directa, linfática, hematológica y peritoneal.¹²

La extensión directa por contigüidad a estructuras vecinas (miometrio, serosa uterina, cérvix, anejos, vagina y parametrios) es la más frecuente.⁵

La extensión linfática hacia los ganglios pélvicos se puede dar a territorios de ganglios iliacos externos, internos y obturadores y paraaórticos (ganglios iliacos comunes, presacros, preaórticos, paraaórticos e interaortocavos). La explicación clásica de extensión ganglionar comprende los ganglios pélvicos como primer nivel de invasión y de allí la afectación se extiende hasta los ganglios paraaórticos. Así, se sugiere que si los ganglios pélvicos son negativos existe un riesgo inferior al 3% de afectación de los ganglios paraaórticos.⁷

Sin embargo, se ha comprobado que la afectación de los ganglios paraaórticos puede ocurrir también de manera directa desde el útero a través de la vascularización accesoria, los vasos ováricos.¹³ Esta aproximación teórica se pone de manifiesto en el trabajo de Mariani et al.¹⁴ donde el 16% de las pacientes con metástasis ganglionares en la región paraaórtica no tenían afectación pélvica, en especial en tumores de mal pronóstico.

La extensión hematológica más frecuente comprende las metástasis en hígado, cerebro y hueso, sobre todo en tumores de mal pronóstico como los carcinosarcomas.¹²

1.6. ESTADIFICACIÓN

La estadificación del CE es quirúrgica y se realiza según las normas de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) (Tabla 5).¹⁵

En los estadios precoces (I, II) la enfermedad se encuentra limitada al útero mientras que en los considerados avanzados (III, IV) la enfermedad sobrepasa el útero.

La mayoría de los CE se diagnostican en estadios precoces (80% en el estadio I) ya que suelen presentar un crecimiento lento. Tienen una tasa de supervivencia a 5 años del 80-85%, que disminuye si aparece diseminación regional o a distancia (supervivencia a 5 años del 68% y del 17% respectivamente).^{6, 7} Aunque la mayoría tengan un buen pronóstico al diagnóstico, hasta el 20% de las pacientes van a fallecer a causa del CE.¹⁶ La tasa de recurrencias es del 15-20% en los estadios iniciales.¹⁷

Tabla 5. Estadificación FIGO 2009 ¹⁵

Estadio I		Tumor confinado al cuerpo uterino ^a
IA		Invasión < 50% del miometrio
IB		Invasión ≥ 50% del miometrio
Estadio II		Tumor que invade el estroma cervical sin sobrepasar el útero ^{a,b}
Estadio III		Extensión local y/o regional del tumor ^c
IIIA		Invasión serosa cuerpo uterino y/o anejos
IIIB		Afectación de vagina o parametrios
IIIC		Metástasis en ganglios pélvicos y/o paraaórticos
	III C1	Afectación ganglios pélvicos
	III C2	Afectación ganglios paraaórticos
Estadio IV		Tumor invade mucosa vesical y/ o rectal y/o metástasis a distancia
IVA		Invasión mucosa vesical y/o rectal
IVB		Metástasis a distancia y/o en ganglios inguinales

^a Tanto G1, G2 y G3; ^b Si hay afectación glandular endocervical se considera estadio I;

^c La citología positiva de cavidad abdominal no modifica el estadio.

1.6.1. Estudio preoperatorio y de extensión

Durante la planificación de cualquier acto quirúrgico es primordial conocer el estado de salud del paciente a intervenir. Las pacientes diagnosticadas de CE suelen ser pacientes añosas, diabéticas, obesas y con otras comorbilidades. Por ello se deberá hacer un análisis personalizado de cada caso y adaptar la cirugía a su situación clínica. ⁶

La planificación de la cirugía se basa en la valoración de la extensión de la enfermedad, que se realiza con las pruebas complementarias prequirúrgicas, los hallazgos intraoperatorios y los factores de riesgo conocidos de afectación ganglionar y de recidiva (siendo los más importantes el grado y el tipo histológico).⁷

Las principales guías de las sociedades nacionales como la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia)⁷ e internacionales como la ESGO (European Society of Gynaecological Oncology), ESMO (European Society for Medical Oncology) y ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology),^{6 18} recomiendan, según la disponibilidad de cada centro, solicitar las siguientes pruebas como estudio de extensión:

1. Estudio analítico completo y radiografía de tórax.
2. Ecografía abdominopélvica (valorar tamaño tumoral, infiltración del estroma endometrial, anejos y grado de invasión miometrial).
3. TAC (Tomografía Axial Computarizada) abdominopélvica: valorar enfermedad extra pélvica (peritoneal, retroperitoneal y visceral).
 - CE tipo I: indicada si hay sospecha clínica de estadio avanzado.
 - CE tipo II: siempre indicada.
4. RM (Resonancia Magnética): valorar infiltración miometrial y cervical.
 - CE tipo I: indicada si sospecha de estadios iniciales.
 - Paciente inoperable: indicada para estadificación y valorar volúmenes de radioterapia.

Dentro del estudio preoperatorio, las principales sociedades no contemplan la determinación de marcadores tumorales de manera rutinaria. La SEGO solo aconseja la determinación de CA 125 preoperatorio en estadios avanzados y en subtipos histológicos tipo II.⁷

Así, según la información preoperatoria disponible (exploración, biopsia endometrial y pruebas de imagen) se planificará la extensión de la cirugía en función del estadio prequirúrgico, grado y subtipo histológico.⁶ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el grado de la biopsia preoperatoria puede diferir con el definitivo de la pieza hasta en un tercio de las ocasiones.^{5, 6}

1.6.2. Cirugía de la estadificación

El procedimiento para la realización de una correcta estadificación incluye:

A. Lavados de la cavidad pélvica y abdominal

La importancia pronóstica de la presencia de células tumorales en la citología peritoneal sigue siendo controvertida, ya que no parece tener implicación pronóstica y no altera el tratamiento adyuvante. La ESGO no la considera como parte obligatoria del procedimiento de estadificación aunque sí recomienda realizarla en tumores no endometrioides.⁶ La actual clasificación FIGO no incluye la citología peritoneal en su estadificación ni altera el estadio en caso de ser positiva, aunque si se recogiera debe constar en el informe anatomopatológico.¹¹

B. Exploración de la cavidad abdominal y toma de biopsias

La exploración de la cavidad abdominal debe incluir aparato genital interno, superficie peritoneal, epiplon, intestino delgado y grueso, superficie hepática y cúpulas diafragmáticas. Se debe biopsiar cualquier zona sospechosa de malignidad para su posterior análisis.

C. Histerectomía total extrafascial y salpingooforectomía bilateral

La base del tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio es la histerectomía total con doble anexectomía. La realización de una histerectomía radical en los casos de afectación del estroma (estadio II) no está recomendada, ya que no aporta beneficios en la supervivencia, pero se asocia a más riesgo preoperatorio y complicaciones relacionadas con el acto quirúrgico. Sin embargo, sí se deberá considerar una histerectomía radical con parametrectomía en los casos de evidente afectación parametrial para la obtención de márgenes libres.⁶

En las pacientes premenopáusicas puede realizarse conservación de ovarios en casos muy seleccionados (pacientes menores de 45 años, con grado IA y sin patología ovárica o extrauterina evidente). No está recomendada la conservación ovárica en las pacientes con historia de cáncer familiar con aumento del riesgo de cáncer de ovario (síndrome de Lynch o mutación BRCA). En el CE tipo II no se considera la conservación de anejos.⁶

D. Linfadenectomía pélvica y paraaórtica

La linfadenectomía (LDN) es una parte muy importante de la estadificación de la cirugía del CE. Sin embargo, su papel en estadios precoces no está claro y sigue habiendo controversia sobre las indicaciones, la extensión de la LDN y el valor terapéutico de la misma en el manejo de la enfermedad en estadios iniciales.⁶

La SEGO recomienda realizar LDN pélvica y paraaórtica en todos los casos de CE tipo II y en los estadios II a IV del CE tipo I. En el estadio I del subtipo endometriode tiene en cuenta algunos criterios pronósticos, como se muestra en la Tabla 12. Sin embargo, la guía internacional de la ESMO/ESGO/ESP (European Society of Pathology) de 2021 ya introduce algunos cambios respecto a las indicaciones de LDN y el uso de la técnica del ganglio centinela (GC) en función de los grupos de riesgo.¹⁸ Estas indicaciones se desarrollan con más detalle en el apartado *1.9 Tratamiento del cáncer de endometrio*.

La LDN no es un acto quirúrgico exento de riesgos, ya que, además de alargar el tiempo quirúrgico, aumenta la incidencia de íleo postoperatorio, linfedema, trombosis venosa profunda y daño vascular o neurológico.¹⁹ Es por ello que en los últimos años se están actualizando los criterios para realizar la LDN de una manera más individualizada.

Múltiples estudios demuestran que en estadios precoces no hay diferencias significativas al realizar la LDN y que aporta un beneficio limitado en la supervivencia de las pacientes con CE de bajo riesgo; por otra parte, la probabilidad de metástasis en territorios linfáticos en estas pacientes es baja.^{20,}

Además, recientes estudios de Coronado et al. han observado que tampoco las pacientes con CE con riesgo histológico alto o pacientes de riesgo intermedio se benefician de la LDN en términos de supervivencia.^{22, 23}

En 2013 Coronado et al. analizaron el impacto de la LDN en términos de morbilidad y supervivencia en las pacientes con CE de subtipo de alto riesgo histológico. Se incluyeron aquellas pacientes con CE confinado a útero preoperatoriamente, grado G3 e histología no endometriode. Se concluyó que las pacientes con LDN no se beneficiaron de un aumento en la supervivencia global o libre de enfermedad aunque sí aumentaban las complicaciones tardías (linfocistitis, linfedema de extremidad, ascitis o linforrea).²²

Posteriormente Coronado et al. estudiaron el impacto de la LDN en la morbilidad y supervivencia de las pacientes con CE de riesgo intermedio. Se definió riesgo intermedio como la presencia de alguna de estas características: histología endometriode con invasión miometrial < 50 % y grado 3 (pobrementemente diferenciado); invasión miometrial > 50% y grado 1-2 (bien y moderadamente diferenciado) o invasión cervical y grado 1-2. En este estudio se concluyó que la LDN en las pacientes de riesgo intermedio no aportaba beneficio en la supervivencia libre de enfermedad ni en la supervivencia global, aunque aumentaba el tiempo quirúrgico y las complicaciones tardías.²³

Sin embargo, en la actualidad todavía se realizan LDN en pacientes de bajo riesgo. De hecho, las guías americanas como la American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomiendan la LDN pélvica y paraaórtica como protocolo de estadificación, sin tener en cuenta otros criterios.²⁴ En una encuesta a los miembros del Gynecologic Oncology Group (GOG) se evidenció que entre el 66% y el 90 % de los participantes realizaban LDN pélvica y paraaórtica en los grados 2 y 3 respectivamente, y que el 35% de los ginecólogos realizaban LDN a todos los CE grado 1.²⁵

En los últimos años se han estudiado posibles factores asociados a mayor probabilidad de metástasis ganglionares en el CE con el objetivo de identificar a las mujeres con un bajo riesgo de afectación linfática y, de ese modo, reducir el tratamiento excesivo y las complicaciones asociadas a la LDN.

Así, Todo et al.²⁶ desarrollaron un estudio multivariante para detectar de manera preoperatoria qué pacientes se beneficiarían de realizar LDN. Se obtuvieron cuatro factores de riesgo independientes para metástasis linfáticas: CE tipo seroso, índice de volumen tumoral > 25, grado histológico alto (G3) y CA 125 elevado (> 28 U/mL en pacientes <50 años y 70 U/mL para pacientes ≥50 años). Concluyeron que podría evitarse la LDN en las pacientes que no presentaran estos factores de riesgo.

En esta misma línea Li et al.²⁷ estudiaron la probabilidad de afectación linfática ante la presencia de determinados factores de riesgo pre- y postoperatorios como histología no endometriode, invasión miometrial, citología peritoneal positiva, IELV (invasión del espacio linfovascular) y valores de HE4 (*Human Epididymis Protein 4*) y CA 125 preoperatorios. Se comprobó un aumento la probabilidad de afectación linfática a medida que aumentaban los factores de riesgo.

Por otro lado, la LDN realizada en los casos con afectación linfática sí que puede brindar beneficios a la paciente. Dos estudios retrospectivos encuentran que las pacientes mejoran su supervivencia si se extraen al menos 10-12 ganglios durante la LDN (sin especificar si estos son positivos o negativos). La mejoría en la supervivencia se puede deber a la mejor estadificación y detección de casos con afectación linfática y consecuentemente el beneficio del tratamiento adyuvante en los casos que lo requieran.^{28, 29}

Además, hasta un 5,6% de las pacientes que preoperatoriamente se habían clasificado en estadios precoces, presentan metástasis ganglionares, siendo éstas el origen más frecuente de recaída de la enfermedad.¹⁹

El beneficio de la LDN se basa en la mejor definición del pronóstico y la selección de las pacientes candidatas para recibir terapia adyuvante.^{6 18} La LDN conlleva una utilización más selectiva de la radioterapia, ya que va a estar indicada en los casos en los que no se realice LDN y la paciente presente factores de riesgo histológico o de invasión miometrial.⁵

Un modelo preoperatorio que permitiera la clasificación de las pacientes en función de su riesgo de afectación linfática permitiría realizar una cirugía más individualizada y evitar las complicaciones derivadas de la LDN en los casos en que no hubiera un beneficio para el pronóstico de la paciente.

E. Omentectomía inframesocólica

Parece que la omentectomía juega un papel determinante en la estadificación de las pacientes en casos no endometrioides, con metástasis anexas y diseminación peritoneal, como objetivaron Sakai et al.²³ De esta manera está indicada en CE de mal pronóstico como es el caso del tipo II y en aquellos casos en los que se objeteve una afectación del epiploon durante la exploración de la cavidad abdominal.

1.6.3. Técnica del ganglio centinela

Una de las alternativas costo-efectivas a la LDN es el uso GC en pacientes de bajo riesgo, ya que parece tener la misma precisión diagnóstica de afectación linfática, minimizando por otro lado la morbilidad con respecto a la LDN reglada.

30

Además de evitar posibles complicaciones, la técnica del GC permite su ultraestadificación, que supone la posibilidad de realización de un estudio más detallado del drenaje linfático tumoral, aumentando la probabilidad de detección de la afectación ganglionar respecto a las técnicas clásicas. La tasa de detección del ganglio durante la cirugía varía entre el 65% y el 100 %, con una sensibilidad (S) del 67%-97%, una especificidad (E) del 96 %, un VPN (valor predictivo negativo) del 96% al 100% y una tasa de falsos negativos del 5 %.⁷

Las pacientes en las que tendrían indicación son aquellas en las que se plantea un abordaje laparoscópico o robótico, con aparente estadio I y II. Se deberían excluir las pacientes con antecedentes de irradiación pélvica o abdominal.⁷

Los trazadores utilizados son el Tecnecio 99 asociado a colorante azul, que requiere inyección el día previo a la intervención y el verde de indocianina, que se inyecta en el momento previo a la cirugía y precisa una cámara de inmunofluorescencia. Se han propuesto múltiples técnicas de inyección del trazador, aunque la que más consenso recibe es la inyección cervical superficial y profunda a las 3 y 9 horas.⁷ Se plantean como lugares alternativos el endometrio o el fondo uterino, que a priori son lugares más anatómicos para el CE, así como otras técnicas guiadas por histeroscopia o ecografía que no parecen tener beneficios sobre la inyección local.⁶

En la actualidad esta técnica queda reservada al contexto de la investigación, ya que no está validada todavía para su uso como sustituto de la clásica LDN.^{6,7} Sin embargo, algunos centros están en fase de aplicación clínica y han adaptado sus protocolos incorporándola en la cirugía del CE y los resultados hasta la fecha son prometedores. Su uso en la práctica habitual lograría una mejor estadificación de la paciente, lo que podría tener implicaciones en su manejo e impacto en su supervivencia.

1.6.4. Vía de abordaje

El tratamiento quirúrgico puede realizarse por vía laparotómica, laparoscópica o por cirugía robótica, considerando en casos seleccionados la vía vaginal en las pacientes que tengan contraindicadas las anteriores vías de abordaje por el riesgo quirúrgico.⁷

Analizando un estudio de Coronado et al.³¹ en el que se comparan las tres vías más frecuentemente empleadas (laparotomía, laparoscopia y cirugía robótica) se objetiva que las tres técnicas presentan el mismo coste y supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, la pérdida sanguínea y la necesidad de transfusión era menor en el grupo de cirugía robótica. La laparoscopia presentó unas tasas de complicaciones similares a la robótica con mayor tasa de reconversión a laparotomía y el grupo de laparotomía presentó un tiempo de ingreso más prolongado.

En varios estudios se ha comprobado que empleando la vía laparoscópica se han obtenido menos efectos adversos postoperatorios con resultados similares en la supervivencia.^{32, 33, 34} Solo el estudio de Walker et al.³⁵ registró un aumento muy leve de las recurrencias en el grupo de laparoscopia (11,4% vs 10,2%).

El último consenso de la ESGO/ESTRO/ESP de 2021 recomienda un abordaje laparoscópico para los casos de estadios iniciales definiendo como contraindicación relativa la existencia de tumor fuera de cérvix y cuerpo uterino (excluyendo ganglios linfáticos).

El tipo de abordaje quirúrgico y el impacto en la supervivencia libre enfermedad ha sido cuestionada en algunas intervenciones oncológicas, como en el cáncer de cérvix, tras la publicación del estudio LACC.³⁶ Coronado et al. publicaron un estudio en 2022 respecto a la seguridad del abordaje mínimamente invasivo en el CE. Se objetiva que la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global eran superiores en la técnica mínimamente invasiva (incluyendo laparoscopia clásica y robótica) respecto a la laparotomía, y cuando se estratificaba por factores de riesgo eran equivalentes.³⁷

A la vista de estos resultados, las principales guías recomiendan la realización de abordajes mínimamente invasivos sobre la laparotomía al obtenerse los mismos resultados oncológicos, con las ventajas del manejo mínimamente invasivo, especialmente en pacientes con comorbilidades.^{6, 7, 18}

1.7. FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

1.7.1. Estadio FIGO

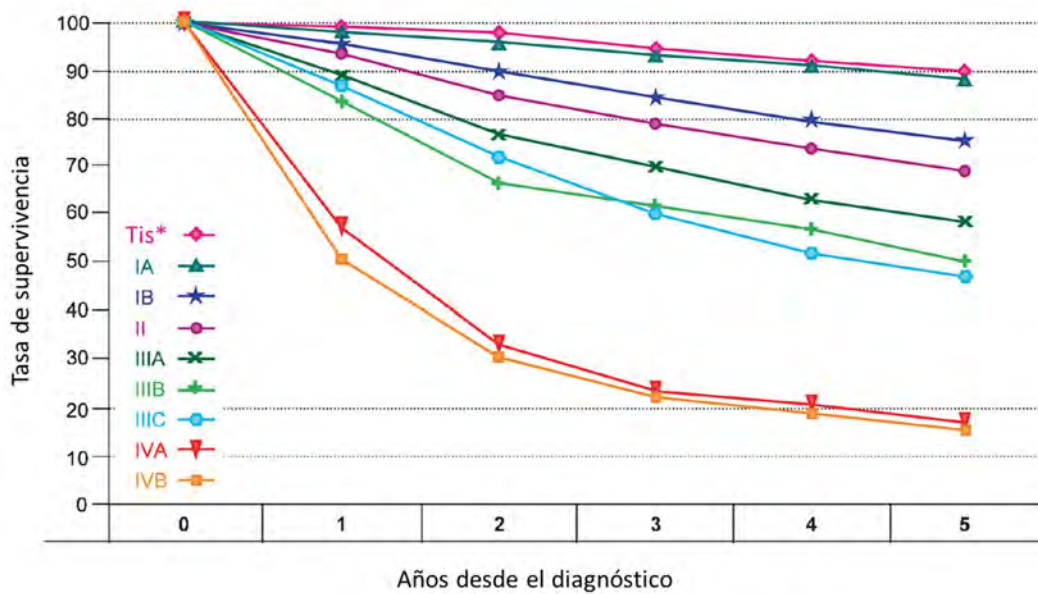
El estadio FIGO es sin duda el factor pronóstico más importante del CE. ¹⁶ La clasificación FIGO ha evolucionado conforme lo ha hecho el análisis anatomopatológico. Inicialmente, en 1971 solo se tenía en cuenta el estadio clínico, ⁷ al que posteriormente se fueron añadiendo en 1988 factores anatomopatológicos, ^{38, 39} evolucionando hasta la clasificación vigente en la actualidad (Clasificación FIGO 2009). ¹⁵ Cuanto más avanzado es el estadio FIGO, peor será la supervivencia. ³⁹

La Tabla 6 muestra un análisis global de la supervivencia del CE en función de la extensión de la enfermedad y los años estudiados, información recogida en el estudio SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) de 2020 del Cancer Statics Review. ⁴⁰

En la Figura 2 y Tabla 7 se puede analizar detalladamente la variación de la supervivencia para cada estadio FIGO en pacientes intervenidas entre 2000 y 2002, según datos integrados en el National Cancer Database recogido en el manual de estadificación del cáncer de la AJCC (American Joint Committee on Cancer). ¹¹

Tabla 6. Supervivencia en el CE a 5 años según extensión de la enfermedad. SEER program (2020) ⁴⁰

LOCALIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD	SUPERVIVENCIA (2004-2010)	SUPERVIVENCIA (2010-2016)
Localizada (estadio I-II)	95,1%	95%
Extensión regional (estadio III)	67,7%	69,4%
Extensión a distancia (estadio IV)	17,5%	17,3%
Cualquier extensión (estadios I-IV)	81,5%	81,2%

Figura 2 y Tabla 7. Supervivencia en el CE según estadio FIGO. AJCC 2010 ¹¹

ESTADIO	TASA SUPERVIVENCIA
Tis*	90,1%
IA	88,4%
IB	75,1%
II	68,9%
IIIA	58,1%
IIIB	49,9%
IIIC	46,6%
IVA	16,8%
IVB	15,2%

*Tis (tumor in situ). Clasificación FIGO previa a actual de 2009

1.7.2. Metástasis ganglionares

Las metástasis ganglionares son las más comunes en el CE. ⁴¹ La afectación ganglionar es un indicador de mal pronóstico y es un factor predictor de recurrencias a distancia, incluso en los CE de bajo riesgo. ⁴² Determinar su presencia es importante para la planificación del tratamiento adyuvante. ¹⁶ Un estudio realizado por la FIGO y el Instituto Nacional del Cáncer de EEUU demostró que la supervivencia de las pacientes descendía de un 80-91% en los estadios I y II a un 44-52% en presencia de metástasis ganglionares. ⁴¹

La invasión miometrial y el grado histológico son factores de riesgo conocidos de afectación linfática.^{11, 41, 43} Otras variables que se han estudiado recientemente como factores de riesgo independientes para metástasis ganglionares son el subtipo histológico no endometriode, la citología peritoneal positiva, la IELV y el volumen tumoral.^{26, 27}

La AJCC afirma que la presencia de metástasis ganglionares es el factor pronóstico más importante de los casos aparentemente confinados en útero. Asimismo, recomienda firmemente la evaluación de los ganglios linfáticos siempre que sea posible ya que la evaluación rutinaria de los ganglios aumenta la frecuencia de detección de pacientes con enfermedad ganglionar.¹¹

El número de ganglios afectados y la ratio de ganglios linfáticos (ganglios afectados/ganglios extraídos) se relaciona significativamente con la supervivencia.⁴¹ Se ha encontrado un aumento en la supervivencia de las pacientes cuya LDN consta de al menos 10 ganglios y su ratio de ganglios linfáticos es < 50%.¹⁶

Parece que la localización de las metástasis ganglionares también tiene influencia en la supervivencia, siendo más favorable el pronóstico en las metástasis ganglionares pélvicas que paraaórticas. En un estudio de más de mil pacientes se objetivó que solo el 36% de las pacientes con ganglios paraaórticos positivos estaban libres de enfermedad a los 5 años frente al 85% de las pacientes con ganglios paraaórticos negativos.⁴⁴

1.7.3. Invasión miometrial

La invasión miometrial es un factor pronóstico global. En un estudio de 400 pacientes se objetivó un descenso en la supervivencia a 5 años conforme aumentaba el porcentaje de invasión miometrial: 94% con el tumor confinado en endometrio, 91% con la invasión del tercio interno miometrial, 84% cuando alcanza el tercio medio y 59% cuando infiltra el tercio externo miometrial.⁴¹

La invasión miometrial profunda es predictor de riesgo para la presencia de metástasis ganglionares.¹⁶ Así, en las principales guías internacionales sobre el manejo del CE, la presencia de invasión miometrial profunda (> 50% del espesor miometrial) es una de las indicaciones para realizar LDN en los casos de aparente bajo riesgo.¹⁹

La relación entre el porcentaje de invasión miometrial y la probabilidad de afectación ganglionar también se ha estudiado.⁵ De manera global se ha comprobado un aumento de la tasa de metástasis ganglionares de un 5% (invasión tercio interno miometrial), al 23% (invasión 2/3 miometrio) hasta el 33% (invasión tercio externo del miometrio). Se ha correlacionado la localización de las metástasis ganglionares en función de la infiltración miometrial; así, si no existe invasión miometrial, la probabilidad de metástasis ganglionares es de un 1,81% de afectación de ganglios pélvicos, 0,17% de paraaórticos y 0,60% de afectación global de ambas regiones; sin embargo, si la afectación miometrial es > 50% estas cifras ascienden a 18,41%, 1,56% y 6,14% respectivamente.⁴⁴

La RM se usa para determinar la invasión miometrial en el estudio de extensión de las pacientes con CE. Aunque la precisión de la evaluación miometrial con RM ha mejorado por la incorporación de contraste con gadolinio, aun presenta limitaciones.²⁶ Un meta-análisis de 2015 analizó el papel de la RM en el estudio preoperatorio del CE, incluyendo 50 trabajos. Concluyó que la RM tiene una S del 80,7 % y una E de 88,5 % para detectar una infiltración miometrial ≥ 50 %.⁴⁵

El análisis anatomopatológico de la invasión miometrial en la pieza quirúrgica es el método de elección para la estadificación final de las pacientes con CE. Sin embargo, el análisis de la profundidad de la invasión miometrial no siempre es fácil de precisar, sobre todo en lesiones exofíticas y pólipos o zonas donde existe un adelgazamiento miometrial, como el cuerno o el istmo uterino. Además se ha comprobado que puede haber desacuerdo entre patólogos hasta en el 30% de los casos.¹⁶

1.7.4. Tipo histológico

Las diferentes variantes del subtipo endometrioide (adenocarcinoma con diferenciación escamosa, con patrón villoglandular o mucinoso) no parecen tener impacto en el pronóstico de la paciente.^{5, 41}

Los subtipos seroso, células claras y carcinosarcomas tienen una tasa superior de enfermedad extrauterina al diagnóstico y se pueden considerar los subtipos de peor pronóstico.⁵ En los subtipos mencionados, el riesgo de enfermedad extrauterina no se correlaciona con la profundidad de invasión miometrial, ya que se pueden encontrar metástasis ganglionares en pacientes sin invasión miometrial. Aunque representan los subtipos menos frecuentes, son responsables del 40% de las muertes por CE, debido a su alta tasa de metástasis ganglionares al diagnóstico, que en el caso del carcinosarcoma asciende hasta el 30 %.⁵

Según un estudio realizado por Baquedano et al.⁵ se podría realizar una clasificación diferente a la clásica (endometrioide-no endometrioide) que separase a los CE de alto grado en función de su pronóstico. Así los CE endometrioides G3 junto con los carcinomas de células claras representarían el grupo de menor riesgo, frente a otro grupo más agresivo compuesto por los carcinomas seroso y carcinosarcomas. Estos hallazgos quedan reflejados en la Figura 3 donde se observa cómo cambia la supervivencia en función del subtipo histológico.

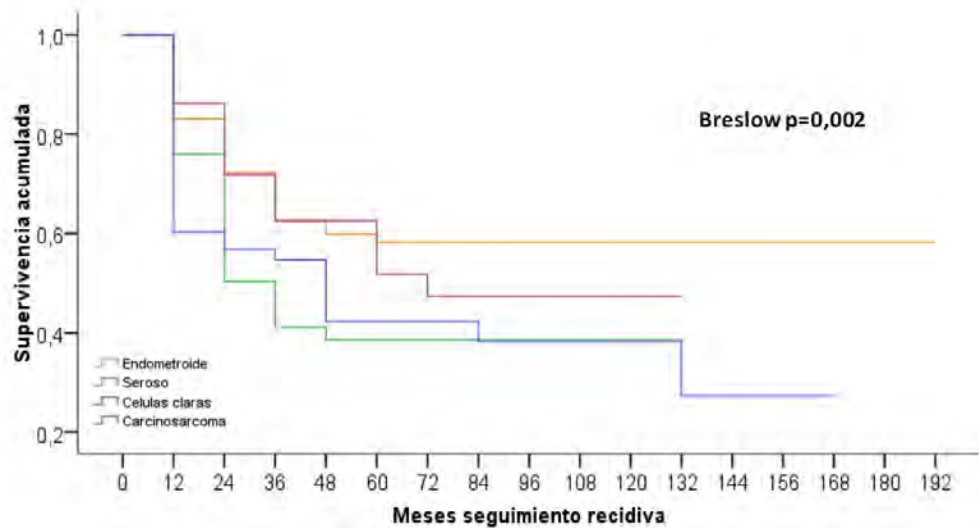


Figura 3. Supervivencia libre de enfermedad según el subtipo histológico. Baquedano et al. ⁵

Por todo ello, la supervivencia a 5 años en el CE está muy ligada al subtipo histológico, como puede comprobarse en la Tabla 8. ³⁹

Tabla 8. Supervivencia a 5 años del CE según el subtipo histológico. SEER Program (2007) ³⁹

TIPO HISTOLÓGICO	ESTADIO TUMORAL				SUPERVIVENCIA GLOBAL
	I	II	III	IV	
Endometriode	98,4%	85,7%	66,9%	36,8%	91,2%
Mucinoso	99,9%	95,7%	83,9%	43,3%	95%
Seroso-papilar	73,9%	55,8%	33,3%	18,3%	44,7%
Células claras	88,4%	67,3%	47,8%	17,9%	64,8%
Otros	92,5%	46,7%	42,5%	14,5%	68,5%

1.7.5. Grado histológico

Existen tres grados de diferenciación tumoral según el porcentaje de crecimiento sólido del tumor. Según la clasificación histopatológica de la FIGO,⁷ que tiene en cuenta parámetros arquitecturales y nucleares, se diferencia:⁴¹

- G1: bien diferenciado (< 5% de tumor sólido)
- G2: moderadamente diferenciado (6-50% de tumor sólido)
- G3: poco diferenciado (> 50% de tumor sólido)

Los tumores de grado histológico G1 y G2 son considerados de bajo grado, mientras que los tumores G3 se consideran de alto grado.¹⁰ Los CE no endometrioides definen su grado por el aspecto nuclear, por lo que siempre son de alto grado (G3). El componente escamoso no se contabiliza como componente sólido.

El grado histológico se asocia estrechamente con el estadio, invasión linfática y miometrial, y por lo tanto con el pronóstico. La supervivencia a 5 años va descendiendo conforme aumenta el grado tumoral, siendo del 94% en los G1, 84% en los G2 y 72% en los G3.^{41, 46} Es por ello que en la última revisión de la ESGO⁶ se tiene en cuenta el grado histológico para estratificar a las pacientes en grupos de riesgo y así guiar la necesidad de tratamiento adyuvante.

Parece que el grado histológico no es un factor pronóstico independiente, ya que se correlaciona con otros factores de mal pronóstico como la edad, estadio e invasión miometrial. De hecho, al ajustar los resultados con estos otros factores, la significación estadística del grado histológico se limita.⁴⁶

En la Tabla 9 puede observarse la variación de la supervivencia en función del grado histológico y del estadio FIGO (en esta tabla aparece la clasificación FIGO 1988).

Tabla 9. Distribución de la supervivencia a 5 años en función del grado histológico y el estadio FIGO. SEER Program 2007 ³⁹

ESTADIO	CASOS (n)	GRADO HISTOLÓGICO			
		G1	G2	G3	
I	33179	100%	97,2	86,6%	
	IA	9528	99,9%	99,2%	90,9%
	IB	15084	100%	98,7%	92,5%
	IC	4142	99,4%	95,3%	77%
II	3475	93,1%	84,7%	66,7%	
III	2651	82,7%	68%	48,3%	
IV	3284	59,9%	45,1%	16,9%	

1.7.6. Edad

En la actualidad se está estudiando la edad como factor pronóstico independiente del CE. Estudios aleatorizados han objetivado que pacientes mayores de 60 años tienen un mayor riesgo de recidiva tras tratamiento radioterápico y una menor tasa de supervivencia. ⁷ Algunos autores identifican la edad como un factor pronóstico independiente. Sin embargo, otros lo consideran dependiente de la presencia de otros factores como: mayor tasa de comorbilidades, de histología no endometriode, los tumores de alto grado y la probabilidad de infratratamiento debido a la edad. ^{41, 47, 48} En la Tabla 10 y Figura 4 se puede observar cómo varía la supervivencia en función de la edad. ³⁹

Tabla 10. Supervivencia del CE según clasificación FIGO 1988 y la edad. SEER Program (2007) ³⁹

ESTADIO	CASOS (n)	TASA SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS		
		20-49 años	50-69 años	>70 años
IA	9528	98,9%	99,4%	99,3%
IB	15084	98,1%	98,2%	99,3%
IC	4142	94,8%	90,4%	93,3%
II	3475	91,1%	84,1%	70,3%
III	2651	76,0%	65,3%	45,5%
IV	3284	46,0%	31,9%	19,3%

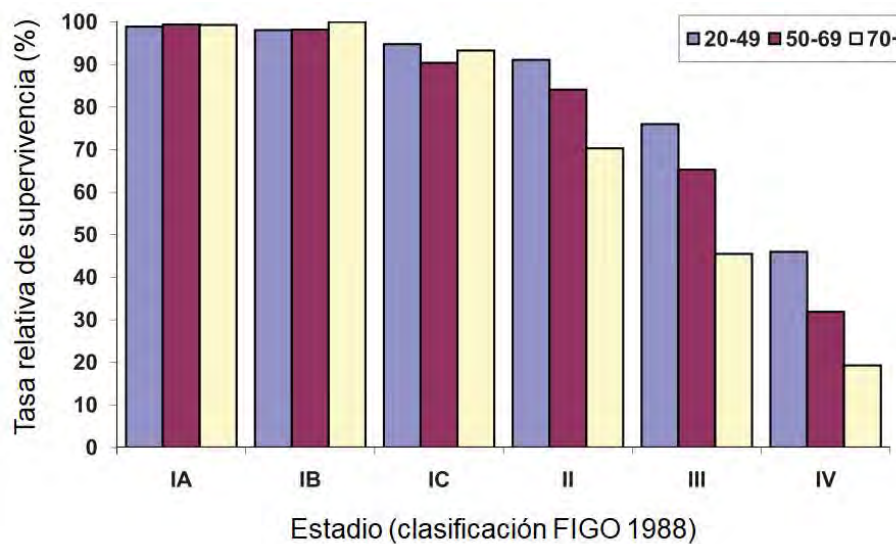


Figura 4. Distribución de la supervivencia a 5 años por CE según estadio y edad. SEER Program (2007) ³⁹

En un ensayo clínico que incluyó 715 pacientes desarrollado por Creutzberg et al.⁴⁹ se comparó el tratamiento quirúrgico con el tratamiento quirúrgico con o sin radioterapia adyuvante. Se objetivó que las pacientes mayores de 60 años tenían una probabilidad de sufrir recidiva locorregional tres veces superior a las pacientes más jóvenes. Además, se comprobó que la radioterapia no aportaba beneficios en las pacientes menores de 60 años con estadio I sin otros factores de riesgo adicionales, ya que tenían un pronóstico más favorable, hallazgo que en la actualidad tiene aplicabilidad clínica.⁷

Además, un estudio de 2014 pone de manifiesto que la edad superior a 65 años es un factor robusto e independiente de mal pronóstico, disminuyendo la supervivencia global de las mujeres más mayores al menos un 10% respecto a las más jóvenes (92,1% supervivencia global a 5 años respecto a 78,4%, $p < 0,001$), independientemente de que la paciente hubiera recibido o no LND.⁴⁷

En el análisis multivariante se comprobó que la edad no es un factor pronóstico dependiente de las comorbilidades de las pacientes o del alto grado tumoral, como postulaban otros autores.

1.7.7. Tamaño tumoral

Algunos estudios retrospectivos identifican el tamaño tumoral mayor de 2 cm como factor de riesgo independiente de afectación ganglionar en pacientes en estadio I.⁷ Un estudio de 2008 con 422 pacientes mostró que no hubo metástasis ganglionares en pacientes con estadio IA G1-G2 cuyo tamaño tumoral fuera menor de 2 cm; en estas pacientes la supervivencia específica por CE fue del 100%.¹⁴

De modo similar, en otro estudio el tamaño tumoral mayor de 2 cm se relacionaba significativamente con el riesgo de metástasis o recurrencias en ganglios paraaórticos, aunque no se comprobó que fuera un factor predictor independiente de metástasis ganglionares en el estudio multivariante.⁵⁰

En un estudio de 2014 con datos del registro SEER del National Cancer Institute (NCI) se objetivó que el tamaño tumoral es un factor de riesgo independiente de metástasis ganglionares (OR 1,07; IC 95% 1,05-1,09).⁵¹ Además, se comprobó que las pacientes con bajo grado tumoral (G1, G2) y tumores menores de 2 cm presentaban solo un 3,8% de afectación ganglionar frente a las pacientes con tumores mayores de 2 cm, en las que ascendía hasta el 23%.

El volumen tumoral calculado por RM parece asociarse con los factores pronósticos del CE, como ocurre con el tamaño tumoral. Coronado et al. en 2021 publicaron un estudio en el que el que un volumen tumoral elevado se asocia a factores de mal pronóstico, como edad mayor de 65 años, subtipo no endometriode, grado 3, infiltración miometrial profunda, afectación ganglionar y estadio FIGO avanzado. Además comprobó que un volumen tumoral mayor de 10 cm³ actúa como factor de riesgo independiente de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.⁵²

1.7.8. IELV

La presencia de IELV se relaciona con mayor tasa de metástasis ganglionares en comparación con las pacientes sin IELV, independientemente del grado histológico y la invasión miometrial.⁴¹ De hecho, en 2016 la ESGO incorporó la IELV para estratificar a las pacientes según el riesgo de recurrencia y guiar así las necesidades de terapia adyuvante, como se muestra en el apartado siguiente (Grupos de Riesgo).⁶

La IELV aumenta la recurrencia de enfermedad, como se observó en un estudio de Briët et al.⁵³ donde se objetivó una tasa de recurrencias del doble en el grupo con IELV (OR 2,34, IC 95 % 1,37-3,99; p<0,001). Además se mostró que la presencia de IELV tiene más relevancia en la supervivencia en el estadio I que la invasión miometrial.⁵⁴

Según el documento de consenso de la ESGO/ESTRO/ESP de 2021 debe diferenciarse el grado de IELV en focal y extensa. Se considera IELV focal si se observa la presencia de un solo foco alrededor del tumor e IELV extensa si existe una disposición multifocal o difusa de la IELV o si se evidencia la presencia de células tumorales en cinco o más espacios linfovascuales.¹⁸

Siguiendo esta clasificación, en el estudio PORTEC 1-2, la presencia de IELV extensa (frente a IELV focal o no presencia) parece ser un predictor de afectación ganglionar, marcador de mal pronóstico, alto riesgo de recidiva y pobre supervivencia.⁵⁵ En el estudio multivariante, donde se incluyeron otros factores de riesgo de afectación ganglionar (edad, profundidad de invasión miometrial, grado y tipo de tratamiento), la presencia de IELV extensa se presentó como el factor pronóstico independiente más robusto para la predicción de recurrencia ganglionar, metástasis a distancia y supervivencia global. De esta manera, la HR (Hazard Ratio) en el grupo con IELV extensa era de 3,61 (IC 95 % 1,90-6,84, $p < 0,001$), 3,3 (IC 95 % 1,90-5,9; $p < 0,001$) y 2,02 (IC 95 % 1,30-3,12; $p = 0,002$), respectivamente. Así se evidencia que el grado de IELV también es relevante en el pronóstico de las pacientes.

La presencia de IELV podría implicar la necesidad de realización de LDN aun en casos de bajo riesgo. Sin embargo, aunque la biopsia preoperatoria nos informe del tipo histológico y del grado tumoral, la presencia de IELV se determina en la pieza quirúrgica de manera postoperatoria. Por todo ello, todavía se necesitan más estudios para modificar la actitud terapéutica en función de IELV.⁷

1.7.9. Otros factores pronósticos

La afectación del segmento uterino inferior (istmo) como factor pronóstico, se ha encontrado que se asocia a una menor edad al diagnóstico, mayor grado histológico, tipo histológico desfavorable y mayor invasión miometrial.⁴¹ Sin embargo, no hay evidencia suficiente para catalogarlo como factor de riesgo independiente de recurrencia, sobre todo en los tumores de alto grado.⁵

La hiperplasia endometrial con atipia es la lesión precursora del CE tipo endometrial, también llamada neoplasia intraepitelial.²⁴ Siguiendo la teoría de Bokhman, la presencia de hiperplasia endometrial con atipia se asocia a un pronóstico más favorable, ya que estos tumores son frecuentemente de bajo grado y sin presencia de invasión miometrial. Del mismo modo, los tumores de alto grado suelen asentar sobre endometrios atróficos.⁴⁶

1.8. GRUPOS DE RIESGO

La mayoría de pacientes con CE tiene un riesgo bajo de recurrencia y su tratamiento es básicamente quirúrgico. La ESGO en 2021 definió grupos de riesgo basados en factores pronósticos clinicopatológicos y factores moleculares para identificar a las pacientes en riesgo de recurrencia y determinar aquellas que se beneficiarían del tratamiento adyuvante (Tabla 11).¹⁸ Siguiendo este sistema de clasificación por riesgo se puede planificar un tratamiento adyuvante personalizado.

Algunos factores pronósticos, como el tamaño tumoral, no se han incorporado a esta clasificación a pesar de haber demostrado valor pronóstico, ya que su aplicación se encuentra todavía en periodo de investigación.⁶

Tabla 11. Grupos de riesgo para guiar terapia adyuvante. ESGO 2021 ¹⁸

GRUPOS DE RIESGO	CLASIF. MOLECULAR DESCONOCIDA	CLASIFICACIÓN MOLECULAR DISPONIBLE
BAJO	<ul style="list-style-type: none"> Estadio IA CEE*, G1-2, ausencia IELV* o focal 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio I-II mutación POLE, CEE*, no ER* Estadio IA con MMRd*/NSMP*, CEE*, G1-G2, ausencia IELV* o focal
INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> Estadio IB, CEE*, G1-2, ausencia IELV* o focal Estadio IA, CEE*, G3 + ausencia IELV* o focal Estadio IA CNE* sin IM* 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio IB MMRd*/NSMP*, CEE*, G1-G2, ausencia IELV* o focal Estadio IA MMRd*/NSMP*, CEE*, G3, ausencia IELV* o focal Estadio IA mutación p53abn* con/o CNE* sin IM*
ALTO-INTERMEDIO	<ul style="list-style-type: none"> Estadio I CEE* + IELV* extensa (no importa grado o IM*) Estadio IB, CEE*, G3 (no importa IELV*) Estadio II 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio I MMRd*/NSMP*, CEE*, IELV* extensa sin importar grado o % IM* Estadio IB MMRd*/NSMP*, CEE* con IM* sin ER* Estadio II MMRd*/NSMP* CEE*
ALTO	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III-IVA sin ER* Estadio I a IVA, CNE* con IM* sin ER* 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III-IVA MMRd*/NSMP*, CEE* sin ER* Estadio I-IVA mutación p53abn* CEE* con IM* sin ER* Estadio I-IVA NSMP*/MMRd* tipo seroso, indiferenciado carcinosarcoma con IM* sin ER*
AVANZADO/METASTÁSICO	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III- IVA con ER* Estadio IVB 	<ul style="list-style-type: none"> Estadio III- IVA con ER* de cualquier tipo molecular Estadio IVB de cualquier tipo molecular

*CEE (carcinoma endometrio tipo endometriode); IELV (invasión del espacio linfovascular); CNE (carcinoma no endometriode: seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado, carcinosarcoma, tumores mixtos); IM (invasión miometrial); ER (enfermedad residual); MMRd (mismatch repair deficient) NSMP (non-specific molecular profile); p53abn (patrón anormal de la expresión de p53).

1.9. TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

1.9.1. Cirugía

1.9.1.1. Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio tipo I

La base del tratamiento es la histerectomía extrafascial con doble anexectomía siguiendo el protocolo de cirugía de estadificación.

Según la SEGO, en el estadio I deberá asociar LDN en los casos de riesgo intermedio y alto (Tabla 12). La decisión de la realización de LDN puede hacerse según los hallazgos preoperatorios del estudio de extensión o en base al estudio intraoperatorio de la pieza (porcentaje de invasión miometrial), obteniendo una correlación con el resultado anatomopatológico definitivo de hasta el 90%.⁷

En el estadio II y en los estadios avanzados candidatos a cirugía radical se realizará LDN pélvica y paraaórtica de manera sistemática.

Tabla 12. Indicación de LDN en el subtipo I de CE, estadio I. SEGO 2016⁷

RIESGO DE METÁSTASIS LINFÁTICAS	CRITERIOS HISTOLÓGICOS	INDICACIÓN DE LDN*
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • IM* < 50% • G1, G2 	No se recomienda de forma rutinaria
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • IM* < 50%, G3 • IM* > 50%, G1-G2 	LDN* pélvica sistemática, LDN* paraaórtica opcional
Riesgo alto	<ul style="list-style-type: none"> • IM* > 50% • G3 	LDN* completa sistemática (pélvica y paraaórtica)

*LDN (*linfadenectomía*); IM (*invasión miometrial*)

Teniendo en cuenta la clasificación molecular, los nuevos criterios de la ESMO/ESGO/ESP de 2021 introducen algunas novedades respecto al manejo de las pacientes con CE, que por el momento no están contemplados en la SEGO (Tabla 11).¹⁸

En las pacientes con estadios precoces y riesgo bajo o intermedio se recomienda realizar biopsia del GC. En estas pacientes se podría evitar la biopsia del GC si no existe invasión miometrial (decisión individualizada). No está recomendada la LND sistemática este grupo. En pacientes con riesgo intermedio-alto o alto está recomendada la LND, siendo una alternativa aceptable la biopsia de GC para los estadios I/II. En los casos en los que se realice la LND debería incluir los ganglios pélvicos y paraaórticos hasta el territorio renal. ¹⁸

En estadios avanzados se recomienda la cirugía debulking incluidos los ganglios sospechosos, no siendo obligatoria la LND sistemática en todos los casos por no haber demostrado evidencia en el impacto terapéutico. ¹⁸

En pacientes con metástasis a distancia y buen estado general se puede plantear una histerectomía con doble anexectomía con intención paliativa. ⁶ En pacientes inoperables puede ofertarse tratamiento radioterápico paliativo o, como segunda opción, tratamiento hormonoterápico paliativo.

1.9.1.2. Tratamiento quirúrgico del cáncer de endometrio tipo II

Por definición y según la clasificación de la ESGO/ESMO/ESP se trata de tumores de alto grado con alto riesgo de diseminación a distancia ¹⁸. Es por ello que se recomienda una estadificación completa en todos los casos asociando LDN pélvica y paraaórtica de manera sistemática. ⁷

En pacientes con estadio avanzado al diagnóstico con carcinomatosis, en los que una cirugía óptima primaria no es factible, podría valorarse el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y posteriormente cirugía de intervalo, del mismo modo que ocurre para el cáncer de ovario. ⁷

1.9.2. Tratamiento adyuvante

La adyuvancia tras la cirugía se basa en la administración de radioterapia y/o quimioterapia en función del estadio y los factores de riesgo que presente la paciente. A modo de resumen, en la Tabla 13 se describe el manejo del tratamiento adyuvante según la ESGO. ¹⁸

Tabla 13. Tratamiento adyuvante del CE. ESGO 2021 ¹⁸

GRUPO DE RIESGO	TRATAMIENTO ADYUVANTE
BAJO	No tratamiento adyuvante
INTERMEDIO	BT* (Si < 60 años se puede valorar no tratamiento adyuvante) Carcinomas p53abn* restringido a pólipo sin IM*, no tratamiento
ALTO-INTERMEDIO	Con estudio ganglionar negativo: BT* <ul style="list-style-type: none"> • IELV* extenso/estadio II: RTE* • G3 o IELV* extensa: QT* • Alternativa: no adyuvancia Sin estudio ganglionar: <ul style="list-style-type: none"> • IELV* extenso/estadio II: RTE* • G3 o IELV* extensa: QT* • G3 con IELV* negativo o CEE* estadio II G1: BT* QT*: considerar si algo grado y/o IELV* extensa
ALTO	RTE* + QT* /QT* + RT* secuencial Alternativa: QT* aislada
AVANZADO	Valorar cada caso. QT* +/- RTE* ± BT*
METASTÁSICO	Valorar cada caso. RTE* con carácter paliativo

*BT(braquiterapia); p53abn (patrón anormal de la expresión de p53); IM(invasión miometrial); BT (braquiterapia); IELV (invasión espacio linfovascular); RTE (radioterapia externa); QT (quimioterapia); CEE(carcinoma endometrial tipo endometriode); RT (radioterapia)

1.10. MARCADORES TUMORALES EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

El estudio de los factores pronósticos del CE es un tema de actualidad. Se están desarrollando modelos predictivos de afectación ganglionar y enfermedad avanzada en el CE; sin embargo, los que están basados en parámetros histopatológicos clásicos, presentan una aplicabilidad limitada en la práctica clínica. Por otro lado, se están estudiando con este fin múltiples marcadores tumorales que nos permitan obtener información acerca de los factores pronósticos del CE de manera preoperatoria.

La utilidad de los marcadores tumorales séricos en el CE es, en la actualidad, limitada. No existe ningún marcador tumoral validado para la toma de decisiones clínicas en las pacientes con CE. Se han estudiado varios marcadores con resultados insatisfactorios: chaperonina 10, CA 125, CA 15.3, CA19.9, CA 72.4, CEA, OVX1 y M-CSF.⁵⁶

En la Conferencia de Consenso ESMO-ESGO sobre el CE se afirmó que hay indicios de que los marcadores tumorales CA 125 y, más recientemente, el marcador HE4, están significativamente correlacionados con el grado histológico, el estadio FIGO, las metástasis ganglionares, la invasión del miometrio y la afectación del cuello uterino.⁶ Sin embargo, los autores concluyeron que no hay evidencia suficiente para la implementación de los marcadores tumorales séricos en el CE, incluidos el CA 125 y HE4, en la actualidad. La SEGO solo recomienda la determinación del CA 125 en el seguimiento postoperatorio de aquellos casos en los que se demostró una elevación preoperatoria y especialmente en los tipo II (seroso, células claras o carcinosarcoma).⁷

1.10.1. HE4

El marcador tumoral HE4 es una proteína de 25 kDa secretada en la parte distal del epidídimo, que fue descubierta en 1991 por Kirchhoff et al.⁵⁷ y fue relacionada con la fertilidad específica del epidídimo. Esta proteína es codificada por el gen WFDC2 localizado en el cromosoma 20q12, que pertenece a la familia WAP (*whey-acidic-protein*) y es un inhibidor de la proteasa detectable en el suero.⁵⁸

Pueden objetivarse altos niveles de esta proteína en tejidos sanos de la tráquea, conductos deferentes, glándulas salivares, y niveles moderados en tejido glandular mamario y del tracto genital femenino, epitelio respiratorio, túbulo renales distales, mucosa colónica y glándulas salivares.⁵⁸

El valor sérico de HE4 puede verse alterado por algunos factores como la función renal, alteraciones de la barrera de filtración renal, la edad y el hábito tabáquico.⁵⁸ Las pacientes con insuficiencia renal crónica grado 4-5 pueden alcanzar unas cifras séricas de HE4 de 500-1000 pmol/L. Es por ello que debe descartarse la enfermedad renal al evaluar los niveles de HE4 y con más énfasis si se evalúa su uso en el CE, donde la elevación del marcador HE4 es más sutil que en las pacientes con cáncer de ovario.

Existen fórmulas para ajustar el valor de HE4 en función de la función renal.⁵⁹ Un estudio demuestra que, tras ajustar los niveles de HE4 a la función renal, la edad y el estado menopáusico, se comprueba que es la disminución de la función renal la que altera los niveles de HE4 y no la edad en sí misma.⁵⁹

Por otra parte, hay que tener en cuenta los procesos neoplásicos concomitantes, ya que se puede encontrar elevado en tumores como el cáncer de pulmón, páncreas, riñón, mama o cáncer de las células transicionales.⁵⁸

Como es una proteína secretora, puede detectarse en múltiples fluidos: orina, saliva y lágrimas. La medición en estos fluidos puede proporcionar un test no invasivo para el screening de malignidad y el seguimiento postquirúrgico de recidivas neoplásicas. Estas potenciales aplicaciones están en fase de estudio y su evidencia hasta el momento es limitada y heterogénea.⁵⁸

1.10.2. Uso del HE4 en el cáncer de endometrio

En 1999 Schummer describió que el gen del HE4 estaba sobreexpresado en el cáncer de ovario.⁶⁰ La función biológica del marcador HE4 todavía no se conoce, pero recientemente se ha descubierto que puede jugar un papel en la regulación del ciclo celular y el crecimiento de tumores ováricos y de endometrio, llegando a sobreexpresarse en más del 90 % de los CE.^{58, 61} La sobreexpresión del HE4 promueve la migración celular y la adhesión de las células tumorales, mientras que la supresión del HE4 disminuye el crecimiento tumoral.⁶²

El marcador HE4 ya tiene definida su aplicación en el cáncer de ovario desde que se comprobó que el valor sérico de HE4 se correlacionaba mejor que el CA 125 para distinguir lesiones benignas ováricas de lesiones neoplásicas. De hecho, en 2009 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el uso de este marcador para monitorizar a las mujeres con diagnóstico de cáncer de ovario dentro del algoritmo ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm).⁶³

El tejido ovárico y el endometrial derivan ambos de los conductos müllerianos y ambos están sometidos a la influencia de las hormonas femeninas. Por ello, los cánceres que derivan de estos dos tejidos comparten similitudes en cuanto a factores etiológicos, expresión génica, mecanismos oncogénicos, hallazgos anatomopatológicos y características de sus metástasis.⁶⁴ A la vista de estos paralelismos entre el cáncer de ovario y el CE, no sorprende que, si el marcador HE4 ya tiene reconocida una aplicabilidad clínica para el primero, esta pueda encontrarse también en el CE.

Aunque no exista uso protocolizado de este marcador en el CE, en la literatura ya podemos encontrar grupos de investigación que estudian la aplicación del marcador HE4 para el diagnóstico del CE, su valor pronóstico y la posible utilidad en la detección de recurrencias en el CE.

1.10.2.1. Uso del HE4 en el diagnóstico en el cáncer de endometrio

Moore et al.⁶⁵ estudiaron por primera vez en 2008 el valor diagnóstico del HE4 en el CE. Al revisar la literatura se ha comprobado una S que oscila de 53 a 75% y una E del 65,5 al 91%, teniendo en cuenta que se utilizaron diferentes puntos de corte de HE4 entre los estudios.^{65, 66, 67, 68, 69}

Un meta-análisis de 2020 concluye que el HE4 es un biomarcador potencial para el diagnóstico del CE por su elevada E de 91,3% (95 % IC 92%–95%) y relativamente baja S del 65 % (IC 95 % 63%-67%), aunque concluye que, debido a la heterogeneidad de los trabajos, se deberían realizar estudios bien diseñados para sacar conclusiones.⁷⁰

Estos resultados son superiores a los obtenidos con el CA 125 (S 26-32% y E 81%), por ello, el marcador HE4 parece ser más rentable al marcador CA 125 en el diagnóstico de CE.^{69, 71}

En un meta-análisis de 2019, con 25 estudios, Huang et al.⁵⁷ analizaron el valor diagnóstico conjunto de los marcadores HE4 y CA 125. Concluyeron que la detección combinada de HE4 y CA125 en suero es una herramienta diagnóstica de alta precisión para el CE con una S y E combinadas del 63% y 90% respectivamente. En una reciente revisión sistemática de 2021 sigue defendiéndose el valor conjunto de estos dos marcadores respecto a su uso por separado.⁷²

1.10.2.2. Valor pronóstico del HE4 en el cáncer de endometrio

Bignotti et al.⁷³ publicaron en 2011 el primer estudio donde se relacionaba el valor preoperatorio del HE4 y la expresión génica del HE4 en el tejido endometrial con los factores pronósticos del CE. Se concluyó que los niveles elevados del marcador HE4 al diagnóstico se correlacionaban con una disminución de la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la supervivencia libre de enfermedad, conservando su valor pronóstico independiente en la cohorte de CE poco diferenciados.

Se han publicado otros trabajos que, siguiendo la hipótesis de Bignotti et al., intentan definir el papel del marcador HE4 en el CE. Se han estudiado múltiples factores pronósticos del CE y su relación con el valor sérico de HE4; sin embargo, la afectación ganglionar y la presencia de enfermedad avanzada son los factores pronósticos más importantes en el CE y su implicación en el pronóstico de las pacientes.

Aunque la literatura sobre la relación del marcador HE4 sérico y la presencia de metástasis ganglionares sea un poco heterogénea, los últimos artículos publicados en 2019 y 2021 concluyen que el valor de HE4 se puede considerar como un factor pronóstico independiente para el CE.^{27, 74}

Respecto a la correlación del estadio FIGO con el HE4, la literatura es algo más homogénea y la mayoría de los autores encuentran una elevación sérica preoperatoria de HE4 significativa en las pacientes con estadio avanzado.^{42, 75}

El estudio del resto de factores pronósticos y el análisis exhaustivo de la utilidad del marcador HE4 en el CE se desarrolla en el Proyecto 1.

Podemos concluir que el marcador HE4 está demostrando su valor pronóstico en el CE, aunque por el momento no se encuentre validado para tal fin y se necesiten más estudios para integrarlo en la práctica clínica diaria.

1.11. JUSTIFICACIÓN Y RELEVANCIA CLÍNICA

El CE es el cáncer genital femenino más frecuente en España y el en el resto de países desarrollados. El tratamiento es fundamentalmente quirúrgico y la extensión de la cirugía se basa en la presencia de factores de mal pronóstico. Entre otros, la afectación ganglionar y el estadio avanzado constituyen los factores pronósticos más importantes en el CE.

La identificación preoperatoria de factores predictivos de afectación linfática o enfermedad avanzada permite planificar la extensión de la cirugía de una manera más individualizada y evitar realizar cirugías que pueden conllevar un incremento de la morbilidad quirúrgica.

En la actualidad la cirugía se planifica en función del grado y tipo tumoral de la biopsia diagnóstica, así como la extensión de la enfermedad en el TAC y/o RM, que siguen presentando un rendimiento reducido para la detección de afectación linfática.⁶¹

La obtención de un marcador tumoral sérico que pueda predecir la afectación linfática o enfermedad en estadio avanzado antes del acto quirúrgico sería una estrategia útil, sencilla y coste-efectiva para adecuar la extensión de la cirugía. Sin embargo, en la actualidad no se ha validado ningún marcador tumoral para el CE con tal fin, aunque algunos estudios han informado de la utilidad del valor de HE4 en este sentido.

2. HIPÓTESIS

2.1. HIPÓTESIS PRINCIPAL

El valor sérico preoperatorio del marcador HE4 muestra valor predictivo en la detección de factores de mal pronóstico en las pacientes intervenidas de CE.

2.2. HIPÓTESIS SECUNDARIAS

1. El marcador HE4 se correlaciona con la afectación ganglionar y enfermedad diseminada en las pacientes intervenidas de CE.
2. La correlación del valor de HE4 respecto a los factores pronósticos se ve influenciada por el subtipo histológico de CE.
3. La obtención del marcador HE4 en el análisis de sangre preoperatorio de las pacientes que van a ser intervenidas de CE puede ser útil para la planificación quirúrgica.
4. Definiendo un punto adecuado de corte del marcador HE4 se pueden detectar aquellas pacientes de bajo riesgo de infiltración linfática y enfermedad diseminada, y de esta manera realizar una cirugía más individualizada.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo primario es estudiar la utilidad del marcador sérico HE4 y su valor predictivo de factores de mal pronóstico en las pacientes intervenidas de CE.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Realizar un análisis crítico de la evidencia científica para sintetizar la literatura más actualizada sobre la relación del marcador HE4 con el CE.
2. Estudiar la distribución del marcador HE4 en las pacientes con CE en función de sus características clínicas y epidemiológicas.
3. Estudiar la relación del marcador HE4 con los factores pronósticos del CE en función del subtipo histológico.
4. Hallar un valor de corte de HE4 que sirva para discriminar de manera preoperatoria a las pacientes diagnosticadas de CE en función de su estado inicial/avanzado de enfermedad y su afectación ganglionar.

4. SUMARIO DE PROYECTOS

4.1. DISEÑO DE LOS PROYECTOS

Para estudiar la utilidad de la determinación preoperatoria del marcador HE4 en el CE se diseñaron tres proyectos que se desarrollaron consecutivamente.

El primer proyecto tiene como objetivo realizar un análisis crítico de la literatura para sintetizar la evidencia más actual sobre la relación del HE4 con el CE y la revisión de nuestro Proyecto Piloto, sobre el cual se basarán los proyectos 2 y 3.

Como Proyecto Piloto se utilizaron los resultados del Proyecto de Investigación reflejado en el Trabajo Fin del Máster Universitario en Iniciación a la Investigación en Medicina por la Universidad de Zaragoza, detallado a continuación (Anexo 6):

TRABAJO FIN DE MÁSTER. *Valor de la determinación preoperatoria del HE4 en el cáncer de endometrio.*

- Directora: Laura Baquedano Mainar.
- Facultad de Medicina de Zaragoza. Curso 2017-2018.
- Nota final: Sobresaliente (9,6/10).
 - Disponible en:

https://deposita.unizar.es/search?ln=es&sc=1&p=HE-4&f=&action_search=Buscar&c=trabajos-fin-master&c=trabajos-fin-grado&c=proyectos-fin-carrera.

Se utilizaron como punto de partida los resultados de este Proyecto de Investigación sobre una muestra de 61 pacientes, que, aunque reducida, ya mostraba resultados que informaban sobre la posible asociación del marcador HE4 y los factores pronósticos en el CE y las diferencias de los valores del marcador en función del subtipo histológico. Estos hallazgos sirvieron de base para diseñar y llevar a cabo los otros dos proyectos que analizan el comportamiento del marcador HE4 en el CE en función del subtipo histológico. Con el proyecto 2 se pretendió estudiar la utilidad del marcador HE4 en el subtipo más frecuente de CE en la práctica clínica habitual, el subtipo endometriode. Finalmente, con el proyecto 3 se quiso comprobar si los mismos resultados obtenidos en el proyecto 2 eran comparables entre subtipos histológicos, por lo que se hizo un estudio comparativo en función del tipo de CE.

4.2. PROYECTO 1: EVIDENCIA SOBRE EL VALOR PREOPERATORIO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO Y REVISIÓN DE RESULTADOS DEL PROYECTO PILOTO

4.2.1. Evidencia sobre el valor preoperatorio del HE4 en el cáncer de endometrio

Los resultados de este proyecto han sido publicados en tres revistas internacionales, que a continuación se enumeran:

Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, De Bonrosto Torralba C, Coronado Martín PJ, Baquedano Mainar L. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2020;149(3):265-268. doi:10.1002/ijgo.13140.(Anexo 1)

- Cuartil: Q2; Factor de impacto: 2,216 (JCR).

Baquedano Mainar L, Espiau Romera A, Álvarez Sarrado L, José Gutiérrez Y, Navarro Sierra J, Ruiz Conde MA. HE4 Marker in Endometrial Cancer: Reality or Fiction?. *Am J Biomed Sci & Res.* 2019;6(1). *AJBSR. MS.ID.000994.* doi: 10.34297/AJBSR.2019.05.000994. (Anexo 4)

- Factor de impacto: 0,823 (ISI 2019).

Espiau Romera A, Baquedano Mainar L, Puente Luján MJ, Laborda Gotor R, Ruiz Campo L, Ruiz Conde MA. Preoperative HE4 Tumor Marker and Prognostic Factors in Endometrial Cancer: Review Article. *Journal of Analytical Oncology.* 2019; 8:39-42. doi:10.30683/1927-7229.2019.08.06. (Anexo 5)

- Factor de impacto: 0,136 (SJR 2019).

El análisis exhaustivo de la literatura previo a la realización de un Proyecto de Investigación es clave para diseñar un estudio de calidad que nos permita obtener conclusiones con validez científica.

El objetivo del presente proyecto es realizar una actualización sobre la evidencia disponible acerca del uso del marcador tumoral HE4 en el CE, previo al comienzo del trabajo de investigación. Para ello se ha estudiado la posible asociación del marcador HE4 preoperatorio con algunos de los factores pronósticos más importantes en el CE.

4.2.1.1. Material y métodos

Se realizó una revisión narrativa de las publicaciones en la base de datos MEDLINE a través de PubMed con los siguientes criterios de búsqueda avanzada:

- Estrategia de búsqueda: *(endometrial cancer [Title] OR endometrial carcinoma [Title]) AND (HE4 [Title] OR human epididymis protein 4 [Title]) AND (journalarticle[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR multicenterstudy[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]) OR guideline[Filter]*.
- Filtros de búsqueda:
 - Año de publicación: 2008-2019.
 - Tipo de documento: artículo de revista, meta-análisis, estudio multicéntrico, ensayo clínico aleatorizado, revisión, revisión sistemática, guía clínica.
 - Idioma: inglés.
- Criterio de inclusión: estudios que valoran la utilidad de la determinación preoperatoria del valor de HE4 en el CE.
- Criterios de exclusión: no análisis del valor pronóstico y predictivo del HE4, referencia al marcador HE4 exclusivamente en el periodo postoperatorio.

Se obtuvieron un total de 61 resultados. De ellos solo se analizaron aquellos que cumplían los criterios de inclusión y exclusión (Figura 5).

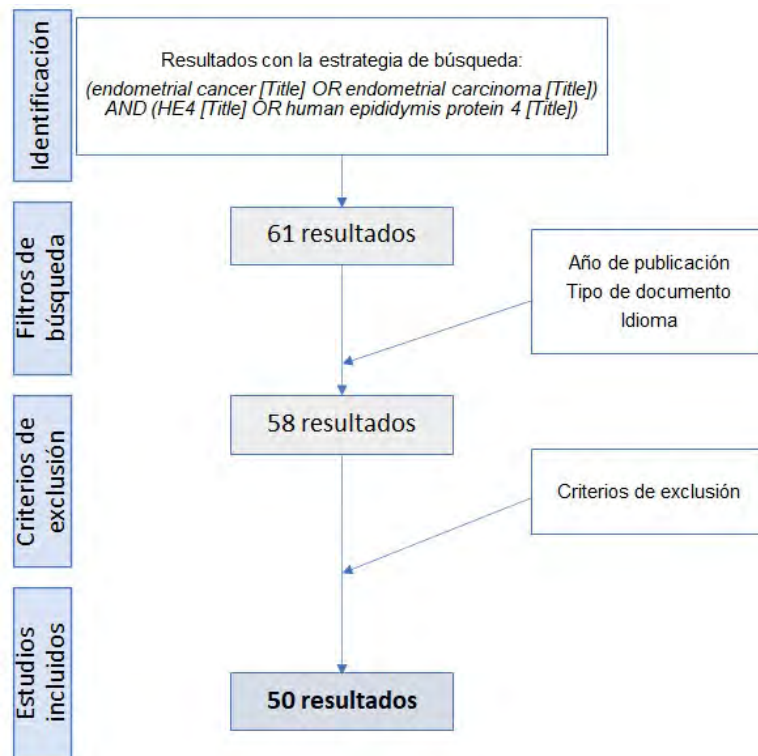


Figura 5. Diagrama de flujo sobre el proceso de selección de publicaciones incluidas en la revisión

Posteriormente se realizó una revisión enfocada hacia el valor predictivo del HE4 en la invasión linfática y enfermedad diseminada en el CE. Se realizaron búsquedas que incluyeron las guías clínicas nacionales e internacionales, como la Conferencia de Consenso ESMO-ESGO sobre el CE ⁶ y las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN), ⁷⁶ a través de PubMed.

Este proyecto no requirió la aprobación de ningún comité de ética al implicar solo la recopilación de datos publicados en estudios recientes y no analizar información ni datos individuales de pacientes.

4.2.1.2. Resultados

En la Tabla 14 se hace un resumen de la evidencia sobre la asociación entre el valor preoperatorio HE4 y los principales factores pronósticos del CE.

Al analizar el estadio FIGO se ha objetivado una relación estadísticamente significativa entre la enfermedad avanzada (estadios III-IV) con niveles más elevados del marcador HE4.^{42, 66, 67, 68, 73, 75, 77, 78, 79, 80, 81, 82} Aunque hay evidencia limitada para encontrar una correlación lineal entre el marcador preoperatorio HE4 y los estadios FIGO, Abdalla et al.⁸³ encontraron un aumento significativo del valor de HE4 en pacientes con estadios III-IV vs. I-II, IB vs. IA, II-III vs. I, IB-III vs. IA; y IIIC vs. IA- IIIB.

Sin embargo, algunos de los estudios analizados no encontraron diferencias significativas entre el estadio FIGO y el valor de HE4.^{84, 85, 86}

Se revisó la posible asociación del valor preoperatorio del HE4 con otros factores pronósticos conocidos en el CE.

La invasión miometrial profunda (invasión > 50% del miometrio) está significativamente asociada con la presencia de metástasis linfáticas. Es por ello, como ya se ha explicado, que en las guías internacionales sobre el manejo del CE la presencia de un estadio IB aconseja la realización de LDN en casos de aparente bajo riesgo.⁷ En esta revisión de la literatura, la invasión profunda del miometrio se relacionó significativamente con valores más elevados de HE4 preoperatorio, encontrando homogeneidad entre los resultados de los estudios.^{42, 66, 67, 68, 73, 75, 77, 78, 79, 82}

Analizando el grado histológico FIGO, se encontró una elevación del marcador HE4 estadísticamente significativa de los tumores de alto grado (G3) respecto a los de bajo-moderado grado (G1-G2).^{42, 65, 66, 67, 73, 77, 80, 83} A pesar de que la FIGO define el bajo grado tumoral como G1-G2 y alto grado como G3, algunos autores realizan otras comparaciones. Zannoti et al.⁶⁶ y otros autores encuentran diferencias significativas cuando realizan la comparación entre G1 y G2-G3.^{83, 84} De forma paralela, Capriglione et al.⁷⁷ y Gąsiorowska et al.⁸⁷ encuentran una elevación significativa del HE4 entre G1 y G3. En estos estudios la distribución del valor de HE4 se relaciona significativamente con el grado histológico y se objetiva a su vez que el marcador HE4 aumenta conforme lo hace el grado tumoral. Sin embargo, también puede observarse que no todos los autores siguen el mismo criterio comparativo, por lo que los resultados debemos analizarlos con cautela.

También observamos estudios, aunque menos numerosos, que no encuentran diferencias en la distribución del valor de HE4 en función del grado tumoral.^{75, 79, 82, 85}

La mayoría de los autores no tienen en cuenta el tipo histológico de CE de los casos incluidos (endometrioides frente a no endometrioides).^{42, 67, 79, 80, 86} Cuando se hace esta distinción no hay unanimidad sobre qué variante histológica presenta una elevación mayor de HE4.^{66, 73, 75, 78, 81, 82, 83, 85, 88} Algunos de los artículos revisados sí encuentran diferencias estadísticamente significativas entre el valor de HE4 y el subtipo de CE, sin embargo, los resultados son poco consistentes. Mientras que Angioli et al.⁶⁸ encuentran un valor de HE4 superior en los CE endometrioides, el resto de autores obtienen que el marcador HE4 se eleva significativamente en los subtipos no endometrioides.^{77, 89, 90} La relación del marcador tumoral HE4 con el subtipo de CE será analizada con más detalle en los siguientes proyectos.

Como se ha explicado anteriormente, los ensayos PORTEC 1- 2 señalaron la IELV como un factor de riesgo para la recurrencia regional ganglionar y para las metástasis a distancia.⁵⁵ La evidencia en la correlación del valor de HE4 y la IELV es aún limitada y permanece en estudio, aunque hasta el momento parece que los valores de HE4 preoperatorio son más elevados en las pacientes con IELV.^{73, 75, 82, 90}

Uno de los factores pronósticos más relevantes en el CE son las metástasis ganglionares. Los autores que estudian la relación entre los valores de HE4 y la presencia de afectación linfática obtienen resultados heterogéneos. Algunos estudios no han encontrado diferencias significativas entre el nivel de HE4 preoperatorio y la presencia de metástasis ganglionares,^{79, 82, 84, 85} mientras que otros han informado de un aumento significativo en el valor de HE4 preoperatorio cuando hay implicación linfática.^{27, 42, 66, 73, 75, 91}

En un estudio con 258 mujeres, Wang et al.⁴² investigaron el valor predictivo del HE4 en la detección de metástasis ganglionares, obteniendo una S del 82,4%, E del 52,3%, un VPP (valor predictivo positivo) del 10,9%, y VPN del 97,7%, lo que indica que el marcador tumoral HE4 es una herramienta preoperatoria útil en la evaluación de la afectación linfática.

Posteriormente en 2019, Li et al.²⁷ estudiaron la asociación entre los factores de riesgo de CE y la presencia de metástasis ganglionares. Para ello desarrollaron un estudio retrospectivo de casi 400 mujeres intervenidas de CE. Primero, en el análisis univariante confirmaron que determinados ítems se comportaban como factores de riesgo para metástasis ganglionares. Entre esos factores cabe descartar la elevación del marcador HE4 y de CA 125, la histología no endometriode, grado histológico pobremente diferenciado, invasión miometrial profunda, invasión vaginal, parametrial o de anejos, citología peritoneal positiva e IELV. Después, el análisis multivariante reveló que, de los citados factores, el marcador HE4 > 132 pmol/L, el marcador CA 125 > 27,6 U/mL, la histología no endometriode, la invasión miometrial ≥ 50 %, la citología peritoneal positiva y la IELV seguían actuando como factores de riesgo independiente para metástasis ganglionares en el CE. Finalmente concluyeron que la incidencia de metástasis ganglionares era nula en ausencia de los seis factores citados y del 100% si había cuatro o más factores de riesgo presentes. Por ello en pacientes sin ninguno de estos criterios puede asumirse que la probabilidad de afectación linfática es despreciable.

A continuación, en 2021, Gao et al.⁷⁴ llevaron a cabo un estudio retrospectivo similar al de Li et al. con 145 pacientes. Estudiaron múltiples factores de riesgo para metástasis ganglionares en el análisis univariante, entre ellos el marcador HE4 y CA 125, y otros marcadores séricos del hemograma. Finalmente corroboraron que el marcador HE4 es un factor pronóstico independiente para metástasis ganglionares en el CE cuando se analiza en estudios multivariante (OR = 1,446, IC 95 % 1,008-1,881, p=0,016).

Tabla 14: Relación entre el valor de HE4 y diferentes factores pronósticos en el CE

ESTUDIO	FACTORES PRONÓSTICOS				
	IM*	MG*	Grado FIGO	Subtipo histológico	Estadio FIGO
Bignotti et al. ⁷³	p<0,001	p=0,017	p<0,010	p=0,680	p<0,001
Moore et al. ⁸⁴	p=0,002	p=0,293	p=0,022	ND ^a	p=0,593
Kalogera et al. ⁸¹	p<0,001	ND ^a	ND ^a	p=0,830	p=0,005
Mutz-Dehbalaie et al. ⁸⁵	p=0,010	p=0,480	p=0,999	p=0,791	p=0,485
Zanotti et al. ⁶⁶	p<0,001	p<0,010	p<0,010	p=0,638	p<0,001
Angioli et al. ⁶⁸	p=0,012	ND ^a	ND ^a	p<0,001	p<0,050
Saarelainen et al. ⁸⁰	p<0,001	ND ^a	p=0,012	ND ^a	p=0,001
Omer et al. ⁶⁷	p<0,050	ND ^a	p<0,050	ND ^a	p<0,050
Capriglione et al. ⁷⁷	p<0,050	ND ^a	p<0,050	p<0,050	p<0,050
Stiekema et al. ⁸²	p<0,001	p=0,170	p=0,28	p=0,83	p=0,001
Wang et al. ⁴²	p<0,001	p<0,001	p=0,008	ND ^a	p<0,001
Presl et al. ⁷⁹	p=0,001	p=0,070	p=0,212	ND ^a	p=0,001
Benati et al. ⁸⁶	ND ^a	ND ^a	ND ^a	ND ^a	p=0,999
Abbink et al. ⁷⁵	p<0,010	p<0,010	p=0,050	p=0,210	p=0,010

^aND (no disponible). *IM (invasión miometrial); MG (metástasis ganglionares)

4.2.1.2.1. Estudio del punto de corte del marcador HE4 en la detección de metástasis linfáticas y enfermedad diseminada

Al contrario de lo que ocurre en el cáncer de ovario, donde se ha fijado un valor de corte de normalidad de HE4 en 150 pmol/L, en el CE no existe en la actualidad un valor de corte similar. ⁴² Varios autores han tratado de identificar un punto de corte de HE4 para clasificar a las mujeres de acuerdo con la presencia de afectación linfática, obteniendo resultados heterogéneos.

La Tabla 15 muestra un resumen de los diferentes puntos de cortes hallados en la literatura.

Tabla 15. Puntos de corte de HE4 y parámetros estadísticos para la predicción de afectación linfática en el cáncer de endometrio.

ESTUDIO	MUESTRA ^a	VALOR	PARÁMETROS ESTADÍSTICOS		
		CORTE HE4 ^b	S*	E*	AUC*
Antonsen et al. (2013) ⁹¹	335 (TSI*)	70	75,90%	48,80%	0,70 (IC* ND*)
		57	80%	37,80%	
Prueksaritanond et al. (2016) ⁹²	70 (TSI*)	70	83,30%	80%	0,88 (IC* 95% 0,78-0,98)
Dobrzycka et al. (2016) ⁹³	78 (CEE*)	78	86,60%	67,20%	0,814 (IC* 95% 0,72-0,89)
Wang et al. (2017) ⁴²	258 (TSI*)	72,9	82,40%	52,30%	AUC ND*
Abbink et al. (2018) ⁷⁵	174 (TSI*)	130	65%	79%	0,72 (IC* ND*)
Li et al. (2019) ²⁷	393 (TSI*)	132	ND*	ND*	ND*

^a Muestra expresada en nº absoluto de pacientes; ^b Valor de corte de HE4 expresado en pmol/L. *S (sensibilidad); E (especificidad); TSI (todos los subtipos incluidos); CEE (carcinoma de endometrio subtipo endometriode); AUC (area under the curve): área bajo la curva; ND (no disponible); IC (Intervalo de confianza)

Cabe señalar que las muestras de los estudios no son homogéneas entre sí, como se demuestra con el estudio de Dobrzycka et al.⁹³ en el que solo se incluyeron pacientes con CE de buen pronóstico (subtipo endometriode, estadio I y II), por lo tanto los datos son difícilmente comparables.

4.2.2. Revisión de resultados del proyecto piloto

El objetivo de esta revisión es sintetizar los resultados obtenidos en el mismo, que han servido como punto de partida para la creación de los siguientes proyectos.

Se realizó un estudio piloto con 61 pacientes operadas de CE en el Hospital Miguel Servet de Zaragoza entre el 1 de enero de 2017 y el 27 de marzo de 2018. Se incluyeron a todas las pacientes diagnosticadas de CE a las que se les incluyó la determinación del valor HE4 junto con la analítica preoperatoria con creatinina en la última visita previa a la intervención. Se excluyeron aquellas pacientes que pudieran presentar algún factor que modificara el valor de HE4 (insuficiencia renal o hepática, tratamiento neoadyuvante, cánceres sincrónicos de otra localización), pacientes no intervenidas o seguidas en nuestro centro o que no tuvieran una determinación preoperatoria de HE4. El manejo quirúrgico de las pacientes se realizó de acuerdo a los protocolos de las principales Sociedades Nacionales e Internacionales, realizando cirugía de estadificación completa en todos los casos excepto cuando se trataba de tumores de bajo riesgo (estadio FIGO IA G1-G2), en los que exclusivamente se practicó histerectomía con anexectomía bilateral y lavados peritoneales.^{6,7}

Se correlacionó el valor preoperatorio del HE4 con los factores pronósticos incluidos en el estudio, encontrando asociación estadísticamente significativa con la afectación ganglionar ($p=0,017$), el estadio avanzado de la enfermedad ($p=0,005$), el alto grado histológico (G3) ($p=0,015$), la invasión miometrial profunda ($p<0,01$), la presencia de IELV ($p<0,01$) y la ausencia de hiperplasia endometrial con atipia en la pieza quirúrgica ($p=0,001$).

Sin embargo, no se comprobó relación estadísticamente significativa entre el valor preoperatorio de HE4 y el tipo histológico ($p=0,284$), ni con la afectación del istmo uterino ($p=0,07$), ovarios ($p=0,141$), cérvix uterino ($p=0,088$), parametrios ($p=0,293$) o afectación de vagina ($p=0,113$).

Se realizaron curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para calcular qué valor de HE4 permitía clasificar a las pacientes según tuvieran o no afectación ganglionar y enfermedad avanzada. Durante este análisis se comprobó que se obtenían diferentes puntos de corte y diferentes rentabilidades de los test en función de qué subtipo histológico se incluyera, como se puede comprobar en las Tablas 16 y 17.

Finalmente concluimos que un punto de corte de 147,5 pmol/L permite clasificar a las pacientes en función del estado de sus ganglios con una S 75 % y E 87 % y clasificarlas según el estadio de su enfermedad con una S 80 % y E 88,9%.

Tabla 16. Parámetros del test para detección de metástasis ganglionares en función del subtipo estudiado

MUESTRA	PUNTO CORTE HE4 ^a	S*	E*	VPP*	VPN*	AUC*
TSI*	89,5	80%	62,7%	29,62%	94,11%	0,741 (IC* 95% 0,565-0,918) (p = 0,017)
CEE* + CCC*	147,5	75%	87%	33,3%	97,5%	0,810 (IC* 95% 0,484-1) (p = 0,042)

^aPunto de corte expresado en pmol/L. S (sensibilidad); E (especificidad); VPP (valor predictivo positivo); VPN (valor predictivo negativo); AUC (area under the curve): área bajo la curva; TSI (todos los subtipos incluidos); CEE (carcinoma endometrio subtipo endometrial); CCC (carcinoma de células claras); IC (intervalo de confianza)

Tabla 17. Parámetros del test para detección de enfermedad avanzada en función del subtipo estudiado

MUESTRA	PUNTO CORTE HE4 ^a	S*	E*	VPP*	VPN*	AUC*
TSI*	89,5	83%	65,3%	37,03%	94,11%	0,762 (IC* 95% 0,611–0,913) (p = 0,005)
CEE* + CCC*	147,5	80%	88,9%	44,4%	97,56%	0,827 (IC* 95% 0,565 – 1) (p = 0,017)

^aPunto de corte expresado en pmol/L. S (sensibilidad); E (especificidad); VPP (valor predictivo positivo); VPN (valor predictivo negativo); AUC (area under the curve): área bajo la curva; TSI (todos los subtipos incluidos); CEE (carcinoma endometrio subtipo endometrial); CCC (carcinoma de células claras); IC (intervalo de confianza)

4.3. PROYECTO 2: VALOR DEL HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO SUBTIPO ENDOMETRIOIDE

Los resultados de este proyecto han sido publicados en una revista internacional con alto factor de impacto, que a continuación se detalla:

Espiau Romera A, Coronado Martín PJ, Chóliz Ezquerro M, Cuesta Guardiola T, Adiego Calvo I, Baquedano Mainar L. Value of preoperative HE4 as predictor of advanced disease in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;153:64–70. doi: 10.1002/ijgo.13473. (Anexo 2)

- Cuartil: Q2; Factor de impacto: 2,216 (JCR).

Además, los resultados de este proyecto han sido presentados y premiados en una Jornada de Investigación Autónoma que se a continuación se detalla:

II Jornada de Investigación para Residentes. Comisión de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet e IISA (Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón). 14 noviembre 2019.

PRIMER PREMIO A LA MEJOR COMUNICACIÓN ORAL EN LA CATEGORÍA DE SERVICIOS QUIRÚRGICOS con la COMUNICACIÓN ORAL (Anexo 7):

- Valor predictivo de la determinación preoperatoria del HE4 en el cáncer de endometrio subtipo endometrioides. Espiau Romera A, Baquedano Mainar L, Chóliz Ezquerro M, Puente Luján MJ, Adiego Calvo I, Ruíz Conde MA.

Una vez concluido el proyecto 1 se desarrollaron los sucesivos proyectos que tienen como objetivo estudiar el valor pronóstico del marcador HE4 en los diferentes subtipos histológicos del CE. Se decidió realizar este proyecto en primer lugar al tratarse del subtipo histológico más común y, por lo tanto, más frecuente en la práctica clínica diaria.

4.3.1. Material y métodos

4.3.1.1. Selección de la muestra

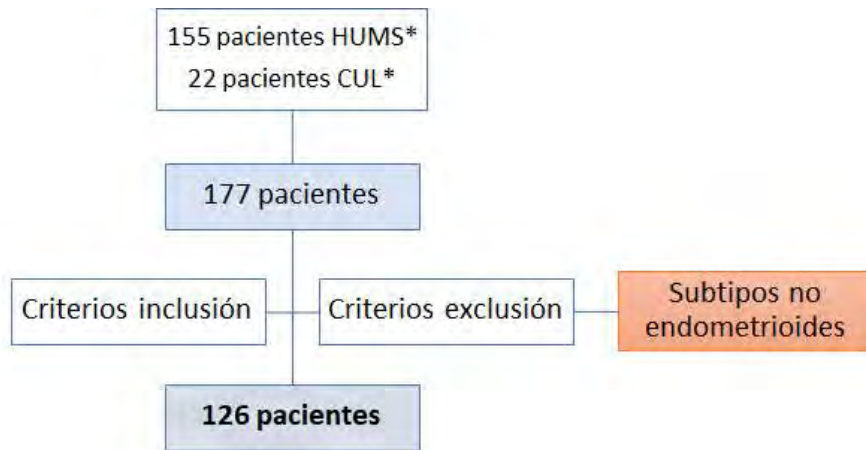
Estudio prospectivo y multicéntrico en una cohorte de pacientes diagnosticadas de CE en dos hospitales españoles: el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y el Complejo Universitario de León. La recogida de muestra se realizó desde el 1 de enero de 2017 hasta el 30 de mayo de 2019.

En el período examinado, se incluyeron aquellas pacientes diagnosticadas y tratadas de CE que tuvieran una determinación preoperatoria de HE4, recopilando un total de 177 pacientes. Se definieron unos criterios de exclusión (Tabla 18) para seleccionar solo las pacientes con subtipo endometriode y evitar interferencias con los valores de HE4 preoperatorios (Figura 6).

Tabla 18. Criterios de exclusión del proyecto 2

Pacientes intervenidas de CE* sin determinación preoperatoria de HE4
Pacientes no operadas o cuya intervención o seguimiento se realiza en un centro ajeno a los que integran el estudio
Diagnóstico de CE* con subtipo histológico no endometriode (carcinoma seroso, células claras, carcinosarcomas, tumores neuroendocrinos, sarcoma del estroma endometrial, tumores mixtos)
Diagnóstico de cáncer sincrónico de ovario u otra localización
Pacientes con carcinoma de cuerpo uterino con histología de sarcoma
Administración de tratamiento neoadyuvante con quimio o radioterapia previa a la cirugía o como tratamiento exclusivo
Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o derrame pleural

*CE (cáncer de endometrio)



* HOMS (Hospital Universitario Miguel Servet); CUL (Complejo Universitario de León)

Figura 6. Relación de pacientes incluidas en el proyecto 2

4.3.1.2. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables definidas en el estudio se muestran en la Tabla 19.

Tabla 19. Variables clínicas y epidemiológicas del proyecto 2

VARIABLES EPIDEMIOLÓGICAS	VARIABLES CLÍNICAS
Edad	Tamaño tumoral
Paridad	Grado histológico
Hipertensión arterial	Invasión miometrial
Diabetes mellitus	IELV*
Dislipemia	Hiperplasia con atipia
Estado menopáusico	Estadio FIGO
Obesidad	Metástasis ganglionares
	Invasión istmo, anejos, cérvix, parametrios, vagina, recto o vejiga

*IELV (invasión del espacio linfovascular)

4.3.1.3. Manejo de las pacientes

En todos los casos, el marcador tumoral HE4 fue evaluado en suero preoperatorio y su valor fue enmascarado para los cirujanos. Las muestras de sangre se recogieron durante las dos semanas previas a la cirugía planificada. El suero se almacenó a -80 °C hasta su análisis en el laboratorio clínico de rutina de ambos hospitales. En este estudio se utilizaron los kits electroquímicos de suero HE4 Cobas e411 (Roche Diagnostics®).

En todas las pacientes se realizó una histerectomía extrafascial simple con doble anexectomía, lavado peritoneal y examen de la cavidad abdominal. La vía de abordaje fue laparotómica en el 60,7% de las pacientes y laparoscópica en el 39,3 %. La cirugía se planificó, en primer lugar, por la extensión de la enfermedad en las pruebas de imagen preoperatorias (RM y/o TAC) y por la experiencia de cada centro. Además, se realizó un análisis intraoperatorio para conocer el porcentaje de infiltración miometrial; de esta manera, si la invasión del miometrio era mayor del 50%, se completaba la cirugía con una LDN pélvica. Respecto a las indicaciones de LDN, se siguieron las recomendaciones de la oncoguía SEGO ⁷. Se realizó LDN pélvica en todos los casos IB G1-2 , siendo opcional la LDN paraaórtica según la experiencia del cirujano, el tamaño tumoral por RM y las comorbilidades quirúrgicas. Se realizó LDN pélvica y paraaórtica en todos los casos de histologías no endometrioides y endometrioides G3.

La LDN se desestimó en pacientes que presentaban un alto riesgo anestésico o quirúrgico, comorbilidades significativas y cuando el acto de ampliar la cirugía no implicaba un cambio en su posible tratamiento adyuvante. En las pacientes en las que no se realizó la LDN, se definió estado avanzado de enfermedad (III-IV) cuando existía afectación local o regional de la enfermedad (extensión vaginal, parametrial, anexial, o de la serosa uterina) o a distancia (afectación vesical, rectal o metástasis).

El mismo equipo oncológico de cada centro realizó las intervenciones quirúrgicas, llevando a cabo una exploración del útero, cérvix, cavidad abdominal, áreas linfáticas y biopsias de las áreas sospechosas, si las hubiera; siguiendo las directrices de la ESGO. ⁶. Todas las piezas quirúrgicas fueron estudiadas por el mismo equipo de patólogos especializados en ginecología oncológica. Al menos dos de ellos analizaron las piezas quirúrgicas y, cuando hubo controversia, un tercer patólogo las revisó.

Las pacientes fueron clasificadas según el grado histológico FIGO ⁷ en grado bajo (G1-G2) y alto grado (G3); y según el estadio FIGO ¹⁵ en estadio precoz (estadios I y II) y estadio avanzado (estadios III y IV).

Todas las pacientes fueron evaluadas por el Comité de Tumores para un tratamiento multidisciplinario, integrado por especialistas en ginecología, oncología, radiología, radioterapia oncológica, medicina nuclear y anatomía patológica.

4.3.1.4. Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación de Aragón (CEICA) en noviembre de 2016, con el código de referencia del estudio PI16/0252 (Anexos 9 y 10). Igualmente fue aceptado por el Comité Ético de Investigación Clínica de León en septiembre de 2017, con código de estudio 17104. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables, incluyendo el consentimiento informado de la paciente y los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

4.3.1.5. Análisis estadístico

Los datos se recogieron de acuerdo con las políticas de privacidad. Se utilizó el programa SPSS (Statistics Process Social Sciences) 22.0 para Windows (Copyright© IBM, 2013) para el análisis estadístico posterior.

Para el análisis descriptivo se expresaron las variables categóricas con sus frecuencias y porcentajes. Se estudió la normalidad de la distribución del marcador HE4 en la muestra con el test de Kolmogorov – Smirnov, comprobando la no normalidad de la distribución. Las variables que no siguieron una distribución normal se expresaron con la mediana y el rango intercuartílico (RIC=p25-p75) y las que presentaron una distribución normal se expresaron en media y DS (desviación standard).

Para el análisis de la asociación entre el valor del marcador HE4 y las variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de U Mann-Whitney y para aquellas no dicotómicas la prueba de Kruskal-Wallis. En todas las pruebas estadísticas se ha tomado como valor de referencia de la significación una $p < 0,05$. Se consideró representativa y válida para nuestro estudio una tasa de enfermedad avanzada del 10%, de acuerdo con la revisión de la literatura.^{84, 93}

Se diseñaron curvas ROC para obtener los puntos de corte que presentaran una E más favorable para la detección de enfermedad inicial y ausencia de afectación ganglionar. La eficiencia de la prueba se analizó en función de los puntos de corte alcanzados, aceptando solo aquellos que obtuvieron una E superior al 80% para obtener una baja tasa de falsos positivos.

4.3.2. Resultados

Se incluyeron 126 pacientes en este proyecto. La edad media de las pacientes en el momento del diagnóstico fue de 65,1 años (DS 10,72). La mediana del valor de HE4 preoperatorio fue de 78,95 pmol/L (RIC 53,97-103,02 pmol/L). Hubo 18 pacientes con alto grado histológico-G3 (14,3%) y 12 casos presentaron un estadio avanzado al diagnóstico (9,5%). La LDN pélvica, o pélvica y paraaórtica, se realizó en el 40,4% de los casos (17,4% solo pélvica y 23% pélvica y paraaórtica). El 5,6% de las pacientes presentaron metástasis ganglionares (n=7). De ellas el 3,1% eran de localización pélvica (n=4), el 4,7% de localización paraaórtica (n=6) y el 2,4 % presentaba afectación simultánea de territorio pélvico y paraaórtico (n=3). En la LDN pélvica se obtuvieron una media de 12,47 ganglios (DS 6,8) y en la LDN paraaórtica una media 6,29 ganglios (DS 5,3).

Las características demográficas e histológicas de la muestra se recogen en la Tabla 20.

4.3.2.1. Correlación del valor HE4 preoperatorio con variables pronósticas

El valor preoperatorio del marcador HE4 se correlacionó con los factores pronósticos definidos, encontrando una asociación estadísticamente significativa con la edad superior a 60 años ($p < 0,001$), presencia de metástasis ganglionares ($p = 0,009$), estadio avanzado de la enfermedad ($p = 0,001$), grado histológico G3 ($p = 0,007$), invasión profunda del miometrio ($p = 0,001$), presencia de IELV ($p = 0,001$), ausencia de hiperplasia endometrial con atipia ($p = 0,001$), tamaño tumoral mayor de 20 mm ($p = 0,001$) y afectación del istmo uterino ($p = 0,003$), anejos ($p = 0,006$), cérvix ($p = 0,032$) y parametrios ($p = 0,048$). No se pudo realizar el análisis respecto a la invasión vaginal, rectal o vesical ($n = 0$). El análisis estadístico del estudio se muestra en Tabla 21.

Tabla 20. Características demográficas e histológicas

CARACTERÍSTICA	GRUPO	TOTAL=126 ^a (%) ^b
Edad	≥60 años	89 (70,6%)
	<60 años	37 (29,4%)
Paridad	Nuliparidad	27 (21,40%)
	1 parto	27 (21,40%)
	≥ 2 partos	72 (57,20%)
Hipertensión arterial		64 (50,80%)
Diabetes Mellitus		30 (23,80%)
Dislipemia		50 (39,70%)
Estado menopáusico		114 (90,50%)
Obesidad	IMC * <25	55 (43,70%)
	IMC * 25-40	57 (45,20%)
	IMC * >40	14 (11,10%)
Tamaño tumoral	>20 mm	84 (66,70%)
	≤ 20 mm	42 (33,30%)
Grado histológico FIGO	Alto grado (G3)	18 (14,30%)
	Bajo grado (G1-G2)	108 (85,70%)
Invasión miometrial	Invasión de serosa	0 (0%)
	Invasión > 50%	44 (34,90%)
	Invasión < 50%	61 (48,40%)
	No invasión	21 (16,70%)
IELV*	Presencia	12 (9,50%)
	Ausencia	114 (90,50%)
Hiperplasia con atipia	Presencia	95 (74,40%)
	Ausencia	31 (24,60%)
Estadio FIGO	Avanzado (III-IV)	12 (9,50%)
	Precoz (I-II)	114 (90,50%)
Metástasis ganglionares	Presencia	7 (5,60%)
	Ausencia	119 (94,40%)
Invasión istmo uterino	Presencia	13 (10,30%)
	Ausencia	113 (89,70%)
Invasión anexial	Presencia	5 (4%)
	Ausencia	121 (96%)
Invasión del cérvix	Presencia	8 (6,30%)
	Ausencia	118 (93,70%)
Invasión parametrial	Presencia	3 (2,40%)
	Ausencia	123 (97,60%)
Invasión vagina, recto o vejiga	Ausencia	126 (100%)

^a Los resultados se muestran en números absolutos. ^b Resultados entre paréntesis expresados en porcentajes. * IMC (índice de masa corporal); IELV (invasión del espacio linfovascular)

Tabla 21. Análisis estadístico de la relación del HE4 preoperatorio con los factores de mal pronóstico.

FACTOR PRONÓSTICO	GRUPO	MEDIANA	RIC *	p^b
		HE4 ^a	(P25–P75)	
Edad	≥60 años	94,80	67,70–147,50	$p < 0,001$
	<60 años	51,40	41,50–70,85	
Tamaño tumoral	>20 mm	101	57,97–154,95	$p = 0,001$
	≤ 20 mm	58	47,52–82,82	
Grado histológico FIGO	Alto grado (G3)	127,15	79,45–219,67	$p = 0,007$
	Bajo grado (G1-G2)	73,19	52,47–122,22	
Invasión miometrial	Invasión de serosa			$p = 0,001$
	Invasión > 50%	122,55	72–186,80	
	Invasión < 50%	72,70	55–106,05	
	No invasión	52,30	42,40–86	
IELV*	Presencia	155,55	90,62–279,52	$p = 0,001$
	Ausencia	74,50	52,82–122,07	
Hiperplasia con atipia	Presencia	54	42,80–106,30	$p = 0,001$
	Ausencia	85,30	57,20–142,50	
Estadio FIGO	Avanzado (III-IV)	172,95	102,35–364,82	$p = 0,003$
	Precoz (I-II)	74,50	52,82–122,07	
Metástasis ganglionares	Presencia	159,10	72–385,10	$p = 0,008$
	Ausencia	78,40	53–123,10	
Invasión istmo uterino	Presencia	152	82,15–350,05	$p = 0,003$
	Ausencia	75	53–122,50	
Invasión anexial	Presencia	186,80	121,30–561,50	$p = 0,022$
	Ausencia	75,20	53,45–124,20	
Invasión del cérvix	Presencia	146,05	71–380,75	$p = 0,032$
	Ausencia	76,80	53–126,22	
Invasión parametrial	Presencia	206,10	85,80–206,10	$p = 0,048$
	Ausencia	78,40	53,90–129	
Invasión vaginal, rectal o vesical	Ausencia	78,95	53,97–132,02	

^a Valor de HE4 expresado en pmol/L; ^b Significación estadística $p < 0,05$. * RIC (rango intercuartílico); IELV (invasión del espacio linfovascular)

4.3.2.2. Curvas ROC y definición valor de HE4 de punto de corte

Se realizaron curvas ROC para detectar el punto de corte óptimo de HE4 preoperatorio para clasificar a las pacientes en función de su estadio FIGO y el estado de sus ganglios linfáticos.

Al analizar los casos de enfermedad avanzada, el AUC (*area under the curve*, área bajo la curva) fue de 0,835 con un intervalo de confianza (IC) del 95% 0,71 - 0,95 ($p=0,001$) (Figura 7).

Para el estudio de las pacientes con metástasis ganglionares el AUC fue de 0,795 (IC 95% 0,61 - 0,97) ($p=0,009$) (Figura 8).

Se seleccionó un corte común de ambas curvas ROC que presentara una E mínima del 80%. Obtuvimos así un punto de corte común de 156,4 pmol/L, que clasificó significativamente a las pacientes según su estado avanzado de enfermedad, con una E del 89,5% y un VPN del 96,2%. La precisión global de la prueba para este valor fue del 87,3%.

A su vez, el punto de corte 156,4 pmol/L clasificó significativamente a las pacientes según la afectación de los ganglios linfáticos, con una E del 87,4%, y un VPN del 98,1%. La precisión global de la prueba respecto a las metástasis ganglionares fue del 86,5%. La Tabla 22 muestra una comparación de los parámetros estadísticos para un valor de corte de HE4 de 156,4 pmol/L.

Si representamos gráficamente la distribución del marcador HE4 respecto al estadio FIGO y la presencia de metástasis ganglionares podemos comprobar que, trazando una línea divisoria con el punto de corte obtenido (154,6 pmol/L), la mayoría de las pacientes con buen pronóstico (estadio precoz y ausencia de metástasis ganglionares) se encuentran por debajo de esta línea (Figuras 9 y 10). De esta manera podemos comprobar de una manera visual que el punto de corte establecido divide a las pacientes en función de su estadio FIGO y del estado de los ganglios linfáticos.

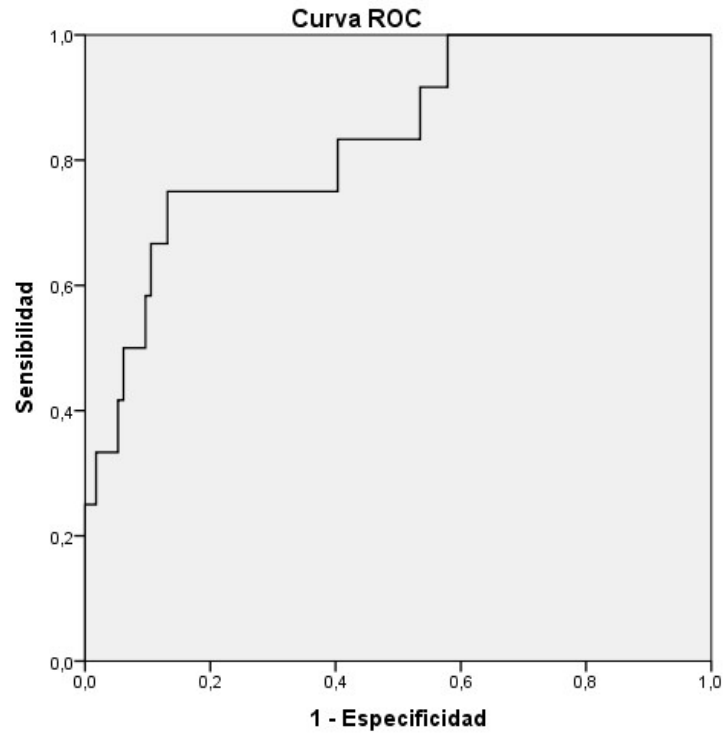


Figura 7. Curva ROC para los valores de HE4 preoperatorio y enfermedad avanzada

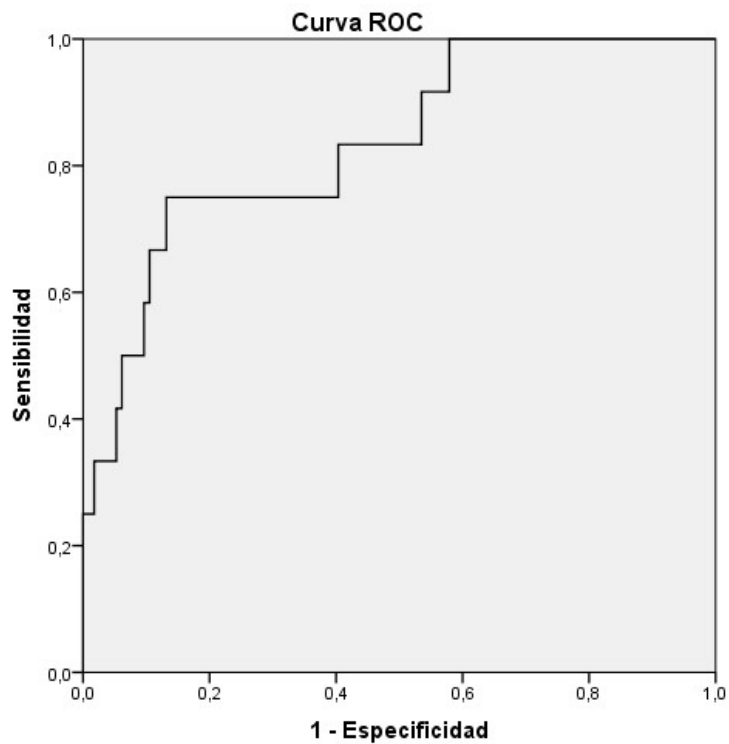
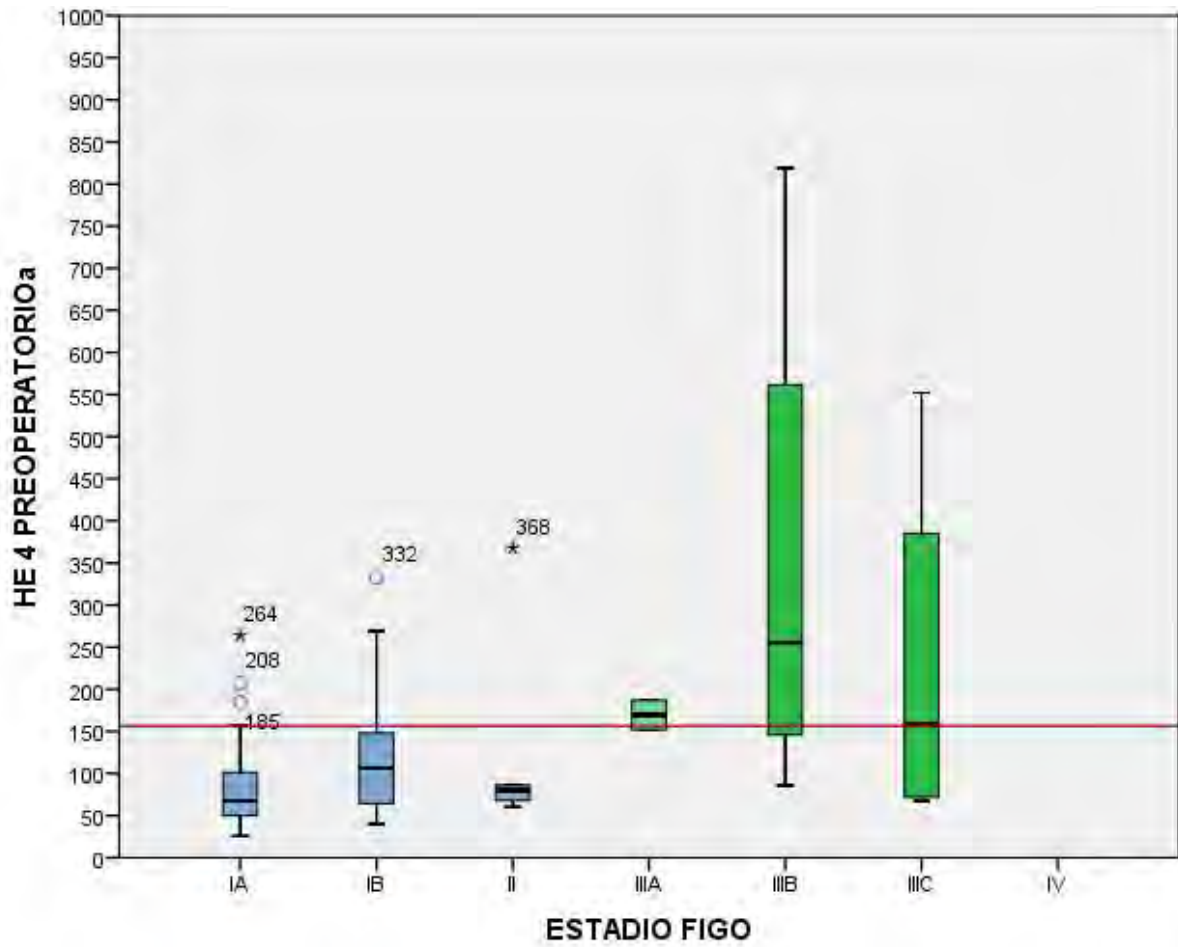


Figura 8. Curva ROC para los valores de HE4 preoperatorio y metástasis ganglionares

Tabla 22. Comparación de los parámetros estadísticos relacionados con enfermedad avanzada y metástasis ganglionares para un punto de corte de HE4 de 156,4 pmol/L

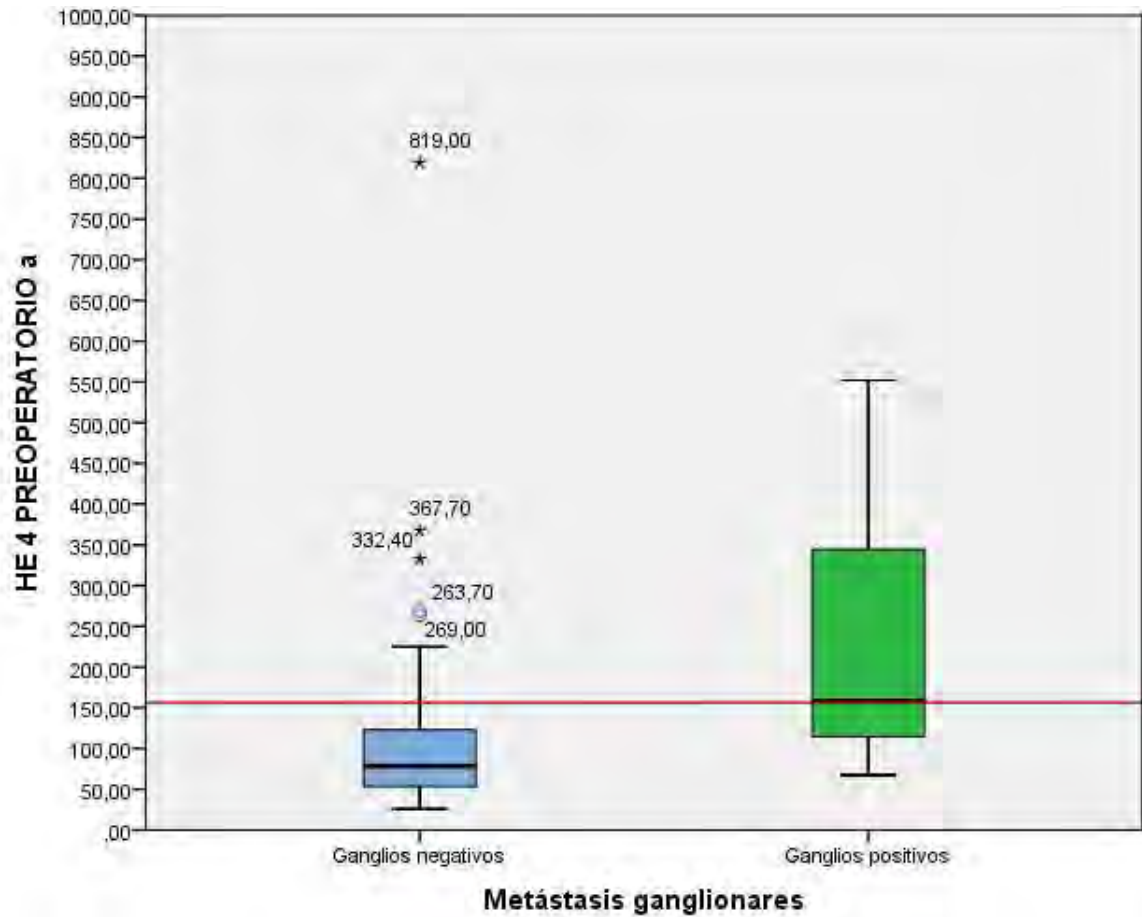
	ENFERMEDAD AVANZADA^a	METÁSTASIS GANGLIONARES^a
Sensibilidad	66,70% (IC* 95% 39,1% – 86,2%)	71,40% (IC* 95% 35,9%– 91,8%)
Especificidad	89,50% (IC* 95% 82,5% – 93,9%)	87,40% (IC* 95% 80,2%– 92,2%)
VPP*	40% (IC* 95% 21,9%– 61,3%)	25% (IC* 95% 11,2%– 46,9%)
VPN*	96,20% (IC* 95% 90,7%– 98,5%)	98,10% (IC* 95% 93,4%– 99,5%)
Precisión del test	87,30% (IC* 95% 80,4% – 92%)	86,50% (IC* 95% 79,5–91,4%)

^a Significación estadística $p < 0,05$. * IC (Intervalo de confianza); VPP (valor predictivo positivo); VPM (valor predictivo negativo)



^a Valor de HE4 en pmol/L; La línea roja representa el valor de corte de HE4 156,4 pmol/L.

Figura 9. Distribución del HE4 preoperatorio respecto al estadio FIGO



^a Valor de HE4 en pmol/L. La línea roja representa el valor de corte de HE4 156,4 pmol/L.

Figura 10. Distribución del HE4 preoperatorio respecto a la presencia de metástasis ganglionares

4.4. PROYECTO 3: VALOR PRONÓSTICO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. ANÁLISIS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO

Los resultados de este proyecto han sido publicados en una revista internacional, que a continuación se detalla:

Baquedano Mainar L, Espiau Romera A, Coronado Martín PJ. HE4 in endometrioid and nonendometrioid subtype of endometrial cancer does not mean the same. Eur J Gynaecol Oncol. 2020;41(6):1039-1044. doi: 10.31083/j.ejgo.2020.06.2191 (Anexo 3).

- Cuartil: Q4; Factor de impacto: 0,215 (JCR).

Además, los resultados de este proyecto se han presentado en diferentes congresos nacionales y autonómicos:

8º Curso de Formación continuada de la ASOCIACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE ARAGÓN. Zaragoza, 4-5 mayo 2018.

PRIMER PREMIO DE COMUNICACIONES EN GINECOLOGÍA con la COMUNICACIÓN ORAL (Anexo 8):

- Valor de la determinación preoperatoria del HE-4 en el cáncer de endometrio. Espiau Romera A, Baquedano Mainar L, Negro Quintana I, Chóliz Ezquerro M, Puente Luján MJ, Ruiz Conde MA.

34º Congreso Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Barcelona. 18-20 octubre 2018.

COMUNICACIÓN TIPO POSTER (Anexo 11):

- Valor de la determinación preoperatoria del HE-4 en el cáncer de endometrio. Espiau Romera A, Baquedano Mainar, Benito Vielba M, Herrero Serrano R, Ruiz Conde MA.

35º Congreso Virtual y Semipresencial de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Cádiz. 30 diciembre-23 octubre 2020 (Anexo 12).

COMUNICACIÓN TIPO POSTER:

- Marcador HE4 preoperatorio en el cáncer de endometrio no endometriode. Baquedano Mainar L, Espiau Romera A, Ruiz Conde MA, Coronado Martín PJ.

Este proyecto tiene como objetivo realizar un estudio sobre el valor pronóstico del HE4 preoperatorio comparando los dos subtipos histológicos principales del CE. Es interesante estudiar los dos subtipos por separado ya que, a pesar de englobarse ambos bajo el término de CE, tienen un comportamiento y pronóstico tan diferente que merecen ser estudiados como dos entidades independientes. Conociendo los resultados del proyecto 2 se llevó a cabo el presente estudio para comprobar si los datos obtenidos en el subtipo endometriode eran superponibles al resto de subtipos. Este proyecto necesitó una ampliación muestral hasta obtener una proporción significativa de subtipo no endometriode, que no se consiguió hasta marzo de 2020. Esto se debe a la baja incidencia del CE subtipo II, como queda reflejado en la introducción.

4.4.1. Material y métodos

4.4.1.1. Selección de la muestra

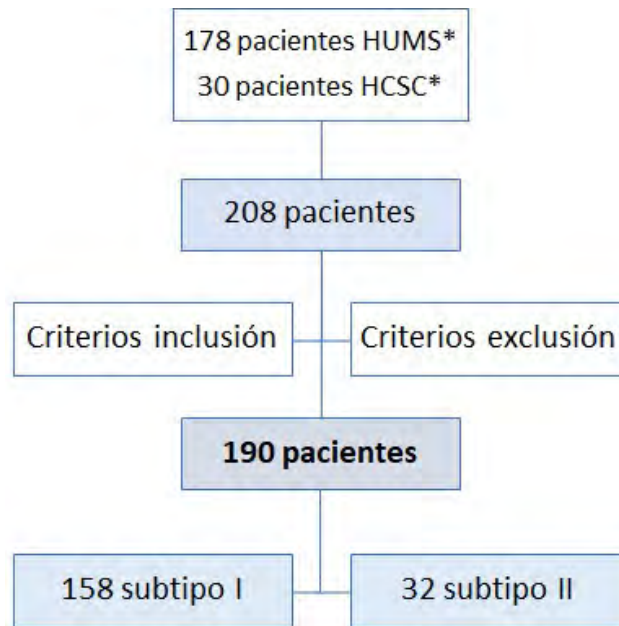
Se realizó un estudio analítico de cohortes prospectivo y multicéntrico sobre las pacientes diagnosticadas de CE de dos hospitales españoles: el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y el Hospital Clínico San Carlos en Madrid. La recogida de muestra se realizó desde el 1 de enero de 2017 hasta el 1 de marzo de 2020.

Durante el periodo estudiado se incluyeron 208 pacientes diagnosticadas e intervenidas de CE. Como criterio de inclusión se definió la existencia de una determinación preoperatoria del marcador tumoral HE4 realizada junto con la analítica rutinaria en los días previos a la cirugía (junto con determinación de creatinina). Se definieron unos criterios de exclusión para evitar interferencias con los valores de HE4 preoperatorios, que aparecen en la Tabla 23. El proceso de selección de las pacientes se representa en la Figura 11.

Tabla 23. Criterios de exclusión del proyecto 3

Pacientes intervenidas de CE* sin determinación preoperatoria de HE4
Pacientes no operadas o cuya intervención o seguimiento se realiza en un centro ajeno a los que integran el estudio
Diagnóstico de cáncer sincrónico de ovario u otra localización
Pacientes con carcinoma de cuerpo uterino con histología de sarcoma o sarcoma del estroma endometrial
Administración de tratamiento neoadyuvante con quimio o radioterapia previa a la cirugía o como tratamiento exclusivo
Pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática o derrame pleural

* CE (cáncer de endometrio)



* HUMS (Hospital Universitario Miguel Servet); HCSC (Hospital Clínico San Carlos)

Figura 11. Relación de pacientes incluidas en el proyecto 3

4.4.1.2. Variables del estudio

Las variables definidas en el estudio se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Variables clínicas y epidemiológicas del proyecto 3

VARIABLES EPIDEMIOLOGICAS	VARIABLES CLÍNICAS
Edad	Tamaño tumoral
Paridad	Grado histológico
Hipertensión arterial	Invasión miometrial
Diabetes mellitus	IELV*
Estado menopáusico	Subtipo histológico
Obesidad	Estadio FIGO
	Metástasis ganglionares
	Invasión istmo, anejos, cérvix y parametrios

*IELV (invasión del espacio linfovascular)

4.4.1.3. Manejo de las pacientes

En todos los casos el valor de HE4 se evaluó en el suero preoperatorio. Las muestras de sangre se recogieron durante las dos semanas previas a la cirugía planificada. El suero se almacenó a -80 °C hasta su análisis en el laboratorio clínico de rutina de ambos hospitales. En este estudio se utilizaron los mismos kits electroquímicos de suero HE4 que en el estudio anterior.

Respecto al manejo quirúrgico de las pacientes, ambos centros siguieron un protocolo homogéneo definido por las mismas guías clínicas y directrices de la SEGO y la ESGO.^{6,7} Todas las pacientes fueron sometidas a histerectomía y salpingooforectomía bilateral. La realización de la LDN pélvica, o LDN pélvica y paraaórtica en los casos de subtipo endometriode, se realizó siguiendo las directrices de las guías citadas y se efectuó en todos los casos de subtipo II. Tras la intervención quirúrgica, todas las pacientes fueron valoradas de forma multidisciplinar en el comité de tumores de cada hospital para estudiar la actitud postoperatoria y la indicación de adyuvancia de forma individualizada.

Se realizaron dos grupos comparativos usando la clasificación clásica del CE: el subtipo I, que comprende el subtipo endometriode; y el subtipo II, que incluye las pacientes con carcinoma seroso de endometrio y carcinoma de células claras.^{7,10} Se estudió entonces la posible relación del valor de HE4 preoperatorio en función de esta clasificación.

Todas las muestras postoperatorias fueron estudiadas por al menos dos patólogos especializados en ginecología oncológica. Cuando hubo controversia, un tercer patólogo revisó la muestra quirúrgica. El análisis del subtipo histológico fue revisado por al menos dos patólogos expertos utilizando los criterios actuales de la OMS.⁹

Las pacientes se clasificaron según el grado histológico FIGO⁷ en grado bajo-moderado (G1-G2) y alto grado (G3), y según el estadio FIGO¹⁵ en estadio precoz (I y II) y estadio avanzado (III y IV).

4.4.1.4. Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el CEICA en noviembre de 2016, con el código de referencia del estudio PI16/0252 (Anexos 9 y 10)) y en el HCSC con el código PI 19.035-E. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las leyes y regulaciones aplicables, incluyendo el consentimiento informado de la paciente y los principios éticos contenidos en la Declaración de Helsinki.

4.4.1.5. Análisis estadístico

Se diseñó para la recogida de datos una ficha específica a partir de las historias clínicas. La información obtenida fue transcrita a una base de datos informatizada, utilizando la aplicación SPSS 22.0 para Windows (Copyright© SPSS IBM, 2013), que permitió su posterior análisis estadístico. Los datos se recogieron de acuerdo con las políticas de privacidad de tal manera que solo los investigadores han tenido acceso a los datos de las pacientes.

Para el análisis descriptivo, las variables categóricas se expresaron con sus frecuencias y porcentajes. Se estudió la normalidad de la distribución paramétrica del marcador HE4 con la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables que no siguieron una distribución normal se expresaron con la mediana y el RIC . Las que presentaron una distribución normal se expresaron en media y desviación estándar (DS).

Para el análisis de la asociación entre el valor del marcador HE4 y las variables cualitativas dicotómicas se utilizó la prueba de U Mann-Whitney, y para aquellas no dicotómicas. En todas las pruebas estadísticas se consideró que $p < 0,05$ era el valor de referencia de la significación estadística.

4.4.2. Resultados

Finalmente 190 pacientes fueron incluidas, de las cuales 158 pertenecían al subtipo I y 32 al subtipo II. En la Tabla 25 se muestran las características demográficas e histológicas en función del subtipo de CE.

La edad media de las mujeres en el momento del diagnóstico fue de 64,8 años (DS 10,4) para el subtipo I y 69,1 años (DS 11,6) para el subtipo II. La mediana del marcador preoperatorio HE4 fue de 72,7 pmol/L (RIC 68,6 pmol/L) y 85,1 pmol/L (RIC 60 pmol/L), respectivamente, sin diferencias estadísticas entre los grupos ($p=0,340$).

La LDN se llevó a cabo en 59 pacientes (62,7%) con CE tipo I y en 28 pacientes (87,5%) con CE tipo II. En un pequeño porcentaje de pacientes con CE subtipo II no se realizó LDN por presentar edad avanzada y/o la coexistencia de comorbilidades médicas graves, que aumentaban significativamente el riesgo quirúrgico.

Se realizó un estudio para analizar la relación entre el valor preoperatorio del HE4 y los factores de riesgo histológicos para el CE. En el grupo de CE subtipo I el valor preoperatorio del marcador HE4 se asoció de manera estadísticamente significativa con todos los factores pronósticos histológicos estudiados. Sin embargo, en el subtipo II, solo la IELV se asoció significativamente con el valor preoperatorio de HE4 ($p=0,025$). El resto de los factores histológicos estudiados no mostraron una asociación estadísticamente significativa con el valor preoperatorio de HE4 en este grupo. El estudio estadístico de la relación del marcador HE4 con los factores pronósticos en función del subgrupo histológico se muestra en la Tabla 26.

Tabla 25. Características demográficas e histológicas de las pacientes en función del subtipo histológico de cáncer de endometrio

CARACTERÍSTICAS		SUBTIPO HISTOLÓGICO	
		Endometrioide ^a	No endometrioide ^a
Paridad	Nuliparidad	35 (22,20)	8 (25)
	< 3 partos	89(56,30)	14 (43,70)
	≥ 3 partos	34 (21,50)	10 (31,30)
Hipertensión arterial		87 (55,10)	13 (40,60)
Diabetes Mellitus		33 (20,90)	5 (15,60)
Estado menopáusico		139 (88)	30 (93,80)
Obesidad	IMC * <25	63 (39,90)	12 (37,50)
	IMC * 25-40	77 (48,70)	20 (62,50)
	IMC* >40	18 (11,40)	0
Tamaño tumoral	<20 mm	55 (34,80)	10 (31,20)
	≥ 20 mm	103 (65,20)	22 (68,80)
Grado FIGO	Alto grado (G3)	23 (14,60)	32 (100)
	Bajo grado (G1-G2)	135 (85,40)	0
Invasión miometrial	No invasión	27 (17,10)	4 (12,50)
	Invasión < 50%	82 (51,90)	14 (43,80)
	Invasión >50%	49 (31,10)	14 (43,80)
IELV*	Presencia	13 (8,20)	11 (34,40)
	Ausencia	145 (9,20)	21 (65,60)
Subtipo histológico	Endometrioide	158 (100)	0
	Seroso	0	27 (84,40)
	Células claras	0	5 (15,60)
Estadio FIGO	I-II	144 (91,10)	18 (56,30)
	III-IV	14 (8,90)	14 (43,70)
Metástasis ganglionares	Presencia	8 (5,30)	10 (31,20)
	Ausencia	150 (94,70)	22 (68,80)
Invasión istmo uterino	Presencia	19 (12)	4 (12,50)
	Ausencia	139 (88)	28 (87,50)
Invasión anexial	Presencia	6 (3,80)	5 (15,60)
	Ausencia	152 (96,20)	27 (84,40)
Invasión cérvix uterino	Presencia	11 (7)	5 (15,60)
	Ausencia	147 (93)	27 (84,40)
Invasión parametrios	Presencia	4 (2,50)	4 (12,50)
	Ausencia	154 (97,50)	28 (87,50)

^a Los resultados se muestran en número absoluto y porcentaje, n (%). * IMC (Índice de masa corporal); IELV (invasión del espacio linfovascular)

Tabla 26. Análisis estadístico de la relación del marcador HE4 con los factores pronósticos en función del subtipo histológico de cáncer de endometrio

CARACTERÍSTICAS		SUBTIPO HISTOLÓGICO			
		Endometriode		No endometriode	
		Mediana HE4 ^a (RIC)*	<i>p</i> ^b	Mediana HE4 ^a (RIC)*	<i>p</i> ^b
Tamaño tumoral	< 20 mm	55,5 (35,60)	<0,001	57,9 (55,60)	0,096
	≥ 20 mm	86,4 (80,60)		97,1 (96,90)	
Invasión miometrial	No invasión	45,3 (16)	<0,001	81,6 (47,50)	0,508
	Invasión < 50%	69 (50,90)		65,6 (56,80)	
	Invasión >50%	105,3 (98,10)		95,3 (99,50)	
IELV*	Presencia	152 (183,90)	0,002	115,4 (117,70)	0,025
	Ausencia	68,5 (57,30)		76,1 (42,60)	
Estadio FIGO	I-II	69 (57,50)	<0,001	61,3 (54,10)	0,071
	III-IV	119,4 (253,40)		98 (325,20)	
MG*	Presencia	144,1 (296,30)	0,025	102,5 (76,30)	0,114
	Ausencia	70 (59,60)		75,1 (50,70)	
Invasión istmo	Presencia	148,3 (240)	<0,001	77 (50,50)	0,345
	Ausencia	68,5 (53,20)		130 (265,50)	
Invasión anexial	Presencia	105,9 (388,80)	0,023	88,1 (53,50)	0,749
	Ausencia	70,6 (60,80)		75,1 (203,40)	
Invasión cérvix	Presencia	148,3 (287,70)	0,001	79,6 (50,60)	0,579
	Ausencia	69,5 (56,80)		150 (117,90)	
Invasión parametrial	Presencia	210,6 (733,20)	0,012	77 (51)	0,305
	Ausencia	71,3 (62,60)		101,7 (243,20)	

^a Valor de HE4 expresado en pmol/L; ^b Significación estadística *p*<0,05. * RIC (rango intercuartílico), MG (metástasis ganglionares); IELV (invasión del espacio linfvascular)

5. DISCUSIÓN

5.1. DISCUSIÓN PROYECTO 1: EVIDENCIA SOBRE EL VALOR PREOPERATORIO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO Y REVISIÓN DE RESULTADOS DEL PROYECTO PILOTO

5.1.1. Discusión acerca de la evidencia sobre el valor preoperatorio del HE4 en el cáncer de endometrio

La revisión de la literatura nos ha permitido comprobar que, a pesar de no encontrarse validada en la práctica clínica habitual, la determinación preoperatoria de HE4 tiene utilidad en el CE y se relaciona de manera significativa con sus factores pronósticos. Además, varios autores han intentado encontrar un punto de corte de HE4 preoperatorio que tenga valor pronóstico o predictivo de enfermedad avanzada y por lo tanto de mal pronóstico.

Se trata de una determinación sencilla, rápida, que se puede realizar en la analítica preoperatoria habitual en las pacientes que van a ser intervenidas de CE y por tanto no supone incremento de las pruebas invasivas en las pacientes y es coste-efectiva.

A pesar de ello, y aunque los resultados preliminares parecen prometedores, las principales sociedades nacionales e internacionales no incluyen esta determinación en el protocolo preoperatorio de las pacientes que van a ser intervenidas de CE.^{6,7} De esto se deduce que se necesitan más estudios que apoyen estos hallazgos para poder sistematizar y generalizar su uso.

Por otro lado, como se puede comprobar en el análisis de la literatura, todavía existe unanimidad en las conclusiones de los estudios que analizan la relación del marcador tumoral HE4 con sus factores pronósticos, en gran parte por los diseños metodológicamente heterogéneos de los mismo: algunos estudios no distinguen el subtipo de CE,^{67,80} otros reclutan exclusivamente pacientes de buen pronóstico,⁹³ y algún estudio utiliza unidades de medida de HE4 diferentes al pmol/L⁸¹, por lo que los resultados son difícilmente comparables.

La presencia de metástasis ganglionares es uno de los factores que más discrepancia presenta respecto a su relación con el valor de HE4, como se puede comprobar en la tabla resumen de la literatura (Tabla 14), siendo, por otra parte, uno de los factores pronósticos más importantes en el CE.⁶

A pesar de la publicación de importantes y recientes estudios como los de Wang et al.⁴² (2017) y Li et al.²⁷ (2019) en los que se deduce que el valor preoperatorio del marcador HE4 presenta una buena correlación con la afectación ganglionar, algunos trabajos que habían encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de HE4 y otros factores pronósticos (como la invasión miometrial profunda) no encontraron esta diferencia al estudiar la afectación linfática.⁹⁴

El pequeño porcentaje de afectación ganglionar en las muestras estudiadas⁹⁴ y la baja tasa de LDN realizadas⁷⁵ pueden explicar estas discrepancias y que, por ello, el valor del HE4 no alcance la significación estadística como predicción de metástasis ganglionar.

Los autores que encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de HE4 y la afectación ganglionar comenzaron una búsqueda de un punto de corte para la detección de metástasis ganglionares. Puede observarse que existen diferencias en cuanto a los puntos de corte obtenidos, como se puede comprobar la Tabla 15. Sin embargo, los autores se mueven, grosso modo, entre dos puntos de corte.

Antonsen et al. en 2013 realizaron un estudio prospectivo y multicéntrico donde incluyeron 335 pacientes con CE (84 % subtipo endometriode) y 17 con hiperplasia de endometrio con atipia. En este estudio el porcentaje de pacientes con estadio avanzado era del 16,2 % y de afectación ganglionar el 8,2 % (tasa de LDN del 54,2 %). Obtuvieron un punto de corte de HE4 de 70 pmol/L que diferenciaba de manera significativa las pacientes con grado histológico 2-3, estadio FIGO mayor que IA y pacientes con afectación ganglionar.⁹¹

Tres años más tarde, Prueksaritanond et al. realizaron un estudio transversal con 70 pacientes en el que estudiaron un punto de corte que diferenciara a las pacientes en alto o bajo riesgo de metástasis ganglionares, siguiendo la clasificación de la Clínica Mayo.¹⁴ Obtuvieron un punto de corte de HE4 similar (70 pmol/L), aunque en este estudio no definen la tasa de afectación ganglionar de sus pacientes (tasa de LDN del 85,7 %) ni el subtipo histológico de CE.⁹²

En 2017 Abbink et al. desarrollaron un estudio retrospectivo con 174 pacientes diagnosticadas de CE (78 % subtipo endometriode). Las pacientes con estadio avanzado y metástasis ganglionares representaron el 30 % y 25 % de la muestra, respectivamente, con una tasa de LDN del 33 %. De esta manera se definió un punto de corte de HE4 de 130 pmol/L para clasificar a las pacientes con afectación ganglionar.⁷⁵

Finalmente, Li et al. en 2019 realizaron un estudio retrospectivo con 393 pacientes intervenidas de CE (84,2 % histología endometriode), de las cuales el 17,3 % presentaban enfermedad diseminada y el 12,7 % afectación ganglionar. A diferencia de otros autores, Li et al. obtuvieron una tasa de LDN del 100 %. El punto de corte de HE4 obtenido, 132 pmol/L, diferenciaba a las pacientes con una probabilidad 4 veces mayor de afectación ganglionar.²⁷

Analizando estos estudios se encuentran diferencias importantes en las muestras estudiadas. Los estudios cuyo punto de corte de HE4 fue en torno a 70-80 pmol/L incluían menos porcentaje de pacientes con estadio avanzado (16,2% a 17,2 %) y de pacientes con afectación ganglionar (8,2 %). Sin embargo, los estudios de Abbink et al. y Li et al. presentaban estadio avanzado en el 17,3% a 30 % de las pacientes y afectación ganglionar en el 12,7% a 25 % de los casos. Además la tasa de LDN realizadas varía mucho entre estudios (del 33 al 100 %).

Al margen de las diferencias en los diseños de los estudios, si asumimos que la presencia de metástasis ganglionares y enfermedad avanzada puede elevar el valor de HE4 preoperatorio, es esperable que aquellos estudios que incluyeron pacientes con peor pronóstico (más casos de afectación ganglionar o enfermedad avanzada) obtengan un valor de corte de HE4 superior.

Así podemos concluir que no es que existan varios puntos de corte, sino que las diferencias encontradas en la literatura se pueden deber a la variabilidad entre muestras y a los diseños de los estudios.

5.1.2. Discusión sobre los resultados del proyecto piloto

Los resultados del Proyecto Piloto reflejan que el valor preoperatorio de HE4 ha mostrado ser un factor predictor de afectación ganglionar y enfermedad avanzada y que se asocia con la presencia de factores histológicos de mal pronóstico tales como la invasión miometrial avanzada, alto grado histológico e IELV.

Al utilizar un punto de corte que clasifique a las pacientes en función de la enfermedad ganglionar o extrauterina se ha comprobado que, además de clasificarlas significativamente en función de sus factores pronósticos establecidos, el valor de corte y la potencia de los parámetros estadísticos cambian en función del subtipo histológico incluido.

El valor de corte de 147,5 pmol/L ha mostrado precisión para diferenciar de manera significativa los casos de afectación ganglionar y estadio avanzado en función de los niveles de HE4 de las pacientes con CE tipo endometriode y células claras. Se comprueba que, al excluir los dos subtipos histológicos de peor pronóstico (carcinosarcomas y CE seroso), la eficacia del valor de corte para clasificar a las pacientes se optimiza, mejorando la AUC, la E y el VPN del test, ya que la mayoría de falsos positivos y negativos eran atribuibles a estos tipos histológicos.

Este hecho puede explicarse por el comportamiento más agresivo de estos dos subtipos tumorales y su pequeña incidencia en la población, que hace que se obtenga una precisión baja en las curvas ROC si se analizan conjuntamente. ^{7, 9,}

61

Varios trabajos de Baquedano et al. ^{5, 95} ponen de manifiesto que entre los subtipos histológicos de CE de alto grado existen diferencias pronósticas. El CE endometriode G3 y el CE de células claras formarían un grupo de menor riesgo; en cambio el CE seroso y el carcinosarcoma formarían un grupo de mayor agresividad y peor pronóstico. Por ello, siguiendo estos hallazgos, consideramos pertinente realizar esta subdivisión en nuestro estudio.

En nuestro trabajo los CE no endometrioides representan una proporción acorde a lo descrito en la literatura (22,95%).^{4, 7, 9} Como ocurre en la mayoría de estudios, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el subtipo histológico y los valores de HE4.^{66, 73, 75, 78, 81, 82, 83, 85} Estos resultados quizá se deban a la pequeña y variable incidencia de tumores no endometrioides en las series de casos, que fluctúan del 6 % en el estudio de Capriglione et al.⁷⁷ al 22 % del estudio de Abbink et al.⁷⁵

Aunque no sea estadísticamente significativo, en nuestro Proyecto Piloto el valor de HE4 es superior en el subtipo no endometriode (mediana 98 pmol/L, RIC 621 pmol/L) frente al endometriode (mediana 74 pmol/L, RIC 526 pmol/L).

Como hemos comentado en la introducción, aunque los diferentes subtipos se engloben dentro del concepto de CE, tienen un comportamiento clínico y un pronóstico muy diferente, con diferencias histopatológicas importantes. Así vemos que el subtipo endometriode tiene una tasa de supervivencia global a 5 años del 91,2%, mientras que la del seroso desciende al 44,7 %. Además, el manejo quirúrgico, la indicación de LDN y terapia adyuvante varían en gran medida en función del tipo histológico que estemos manejando.

Por tanto, parece interesante analizar el comportamiento del marcador HE4 en cada subtipo histológico por separado, ya que además podría tener mayor aplicabilidad clínica en la práctica diaria.

Estos resultados se han analizado con cautela y conociendo las limitaciones de nuestro proyecto, debidas a la reducida muestra empleada. Sin embargo nos han permitido, junto con la revisión de la literatura, obtener unas conclusiones preliminares sobre la utilidad de la determinación del HE4 preoperatorio en el CE y de esta manera poder sentar las bases para la realización de los dos siguientes proyectos que analizan la importancia del subtipo histológico en su relación con el marcador tumoral HE4.

5.2. DISCUSIÓN PROYECTO 2: VALOR DEL HE4 PREOPERATORIO EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO SUBTIPO ENDOMETRIOIDE

En nuestro estudio se observa que valores altos de HE4 preoperatorio, especialmente mayores de 156,4 pmol/L, se asocian con enfermedad avanzada y afectación ganglionar en el CE subtipo endometrioide. Además, se ha objetivado en estas pacientes una asociación entre el valor del HE4 y otros factores de mal pronóstico.

Publicaciones recientes sugieren que el marcador tumoral HE4 tiene un valor pronóstico potencial en el CE, así como una relación significativa con algunos de los factores histológicos y clínicos de mal pronóstico, entre ellos la invasión miometrial profunda, el estadio FIGO y el alto grado tumoral; sin embargo, no hay homogeneidad de resultados en cuanto a la presencia de metástasis ganglionares, IELV o el subtipo histológico.^{42, 68, 73, 75, 80, 82, 85, 86}

El estadio FIGO y la afectación ganglionar son los factores pronósticos más importantes del CE, estando correlacionados con una menor supervivencia.⁶ La correlación entre los niveles preoperatorios de HE4 y el estadio FIGO ha sido confirmada en la literatura más reciente; sin embargo, no hay homogeneidad en los diseños de los estudios que prueban esta correlación.

En concordancia con el nuestro, la mayoría de los estudios analizan las diferencias entre los estadios precoces (I-II) y avanzados (III-IV)^{74, 96}; sin embargo, algunos autores hacen comparaciones diferentes.^{42, 73, 75, 80} Zanotti et al.⁶⁶ y Stiekema et al.⁸² encuentran diferencias significativas entre el estadio I y el resto de estadios (II-IV). Otros autores encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los estadios IA y IB, entre I y II; y entre II y IV.⁶⁸ Como excepción, el estudio de Mutz-Dehbalaie et al.⁸⁵ no encuentra ninguna relación entre el nivel preoperatorio HE4 y el estadio FIGO ($p=0,485$).

La mayoría de publicaciones incluyen una baja tasa de casos de pacientes con CE en estadio avanzado.⁸⁰ Por lo tanto, los resultados obtenidos al analizar la asociación entre el valor de HE4 y el estadio FIGO son heterogéneos y difíciles de comparar.

En nuestro estudio se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los estadios I-II y III-IV. La tasa de pacientes en estadios avanzados (III y IV) es del 12%, que se encuentra dentro de la media de los estudios publicados para CE subtipo endometriode. ⁹³

El estudio de la presencia de metástasis ganglionares y su relación con el valor de HE4 preoperatorio es un tema de actualidad. Sin embargo, los resultados de la literatura son contradictorios. En nuestro estudio encontramos un aumento significativo del marcador HE4 en pacientes con metástasis ganglionares, siendo estos resultados congruentes con los trabajos publicados anteriormente. ^{27, 42, 68, 73, 75}

No obstante, como ya se ha comentado, no todos los estudios encuentran esta significación estadística. ^{82, 84, 85} Algunos de los autores que han estudiado esta discrepancia creen que se debe, en primer lugar, al limitado número de casos con afectación ganglionar de la muestra, ya que la mayoría de las pacientes presentan subtipos histológicos de buen pronóstico con bajas tasas de diseminación ganglionar en el momento del diagnóstico; ⁹⁴ y, en segundo lugar, al bajo porcentaje de LDN realizadas en las series de casos estudiados. ^{75, 82}

La invasión profunda del miometrio es un parámetro que guía la necesidad de realizar LDN en los casos de aparente bajo riesgo de CE. ⁶ Su relación con el valor preoperatorio del marcador HE4 ya ha sido estudiada. ^{42, 73, 75, 86, 74} En nuestro estudio, un valor elevado del marcador HE4 está significativamente asociado con la invasión miometrial > 50%, lo cual resulta consistente con la capacidad del marcador HE4 para predecir la presencia de metástasis ganglionares.

La IELV parece ser un factor de riesgo para la recurrencia ganglionar y las metástasis a distancia en el CE, como se refiere en los ensayos PORTEC 1-2. ⁵⁵ Un pequeño número de estudios muestra una asociación significativa entre la presencia de IELV y el aumento del marcador HE4. ^{73, 75, 82} Estos resultados, aunque limitados, son congruentes con los obtenidos en nuestro estudio.

El estudio del subtipo endometrioides de forma aislada ya ha sido estudiado en la literatura, pero no en profundidad. Moore et al.⁸⁴ en 2011 estudiaron 96 pacientes con subtipo endometrioides, pero, a diferencia de nuestros resultados, no encontraron ninguna diferencia significativa entre la invasión ganglionar, la IELV ni la afectación extrauterina.

Posteriormente, en 2016, Dobrzycka et al.⁹³ estudiaron la correlación del marcador HE4 para la predicción de metástasis ganglionares en los subtipos endometrioides de 78 pacientes, encontrando diferencias significativas entre el valor de HE4 y dos factores pronósticos: el estadio FIGO y el grado tumoral.

En este estudio se ha valorado la relación del valor de HE4 con dos parámetros poco contemplados en la literatura y que pueden tener valor pronóstico: la presencia de hiperplasia endometrial con atipia y el tamaño tumoral.

Las pacientes con hiperplasia endometrial con atipia presentan unos niveles de HE4 significativamente inferiores a las pacientes sin hiperplasia. No hay evidencia en la literatura que apoye esta asociación, ya que esta relación ha sido estudiada por primera vez en este trabajo. De este modo, la presencia de hiperplasia endometrial podría considerarse un factor de buen pronóstico. Esta hipótesis es acorde a la clasificación clínico-patológica del CE (Tabla 3) que apoya la asociación de hiperplasia endometrial con CE de buen pronóstico.^{4,7}

En cambio, en nuestro estudio un tamaño tumoral > 2 cm se relaciona con un aumento significativo del valor de HE4, lo que nos informaría de mal pronóstico. La relación del marcador HE4 con el tamaño tumoral ha sido descrita previamente aunque es un factor pronóstico poco estudiado.^{81, 92, 89, 97}

Debido a las limitaciones y a la escasez de estudios, todavía no se ha validado un valor de corte preoperatorio de HE4 para el CE que clasifique los casos según el pronóstico. Algunos autores lo han estudiado para clasificar a las pacientes según la presencia de metástasis ganglionares.

Wang et al.⁴² en su estudio de 258 pacientes en 2017 obtuvieron un valor de corte de HE4 de 72,9 pmol/L con una S del 82,4%, E del 52,3%, VPP del 10,9% y VPN del 97,7%. Posteriormente, Abbink et al.⁷⁵ propusieron un valor mucho más alto (130 pmol/L) como predicción de la afectación linfática, obteniendo así una E mayor que la de Wang et al. (E 79%).

La mayoría de los autores que han estudiado el punto de corte para la afectación de los ganglios linfáticos han obtenido resultados similares a los de Wang et al.: 78 pmol/L⁹³ y 70 pmol/L.⁹² Sin embargo, Li et al. (2019)²⁷ obtuvieron un punto de corte de 132 pmol/L (similar al de Abbink et al.) que predecía que las pacientes con un nivel de HE4 preoperatorio superior al valor de corte tenían un riesgo 4,25 veces mayor de metástasis ganglionares.

En el presente estudio, el valor de corte de HE4 de 156,4 pmol/L ha demostrado precisión para diferenciar los casos de estadio precoz y de ausencia de afectación ganglionar en pacientes con subtipo endometriode (con un 98,1% y un 96,2% de VPN respectivamente). Al analizar la idoneidad de este valor de corte, dos pacientes clasificadas en el grupo < 156,4 pmol/L presentaban metástasis ganglionares (1,58%), y dos pacientes tenían enfermedad avanzada (1,58%). De estas cuatro pacientes, una de ellas (HE4 de 67,4 pmol/L) presentaba un carcinoma seroso intraendometrial en la muestra quirúrgica, mientras que las otras tres pacientes serían consideradas falsos negativos.

5.2.1. Fortalezas y limitaciones

Como puntos fuertes podemos destacar que se trata de un estudio con una de las mayores muestras de subtipo endometriode de CE de la literatura que estudia el marcador HE4. Además, se valora la relación de valor de HE4 con factores pronósticos poco contemplados en la literatura, como es el tamaño tumoral.^{81, 92, 89}

La principal limitación es que no se realizó LDN sistemáticamente a todas las pacientes. Se realizó sólo a aquellas que presentaran características preoperatorias de riesgo (en las pruebas de imagen o la biopsia) o que el análisis intraoperatorio reflejara una invasión miometrial > 50 %. Por ello algunos casos de metástasis ganglionares han podido quedar infradiagnosticados. Además solo 7 pacientes muestran afectación ganglionar, proporción que aunque sirve para analizar los resultados, hay que interpretarlo con cautela.

El punto de corte HE4 obtenido (156,4 pmol/L) debe interpretarse con cautela y como un resultado preliminar para considerarse un valor de utilidad en la práctica clínica. Si esto fuera posible y se consiguiera una precisión suficiente, se podría seleccionar de manera preoperatoria qué pacientes con el marcador HE4 por debajo del valor de corte podrían ser candidatas a evitar realizar la LDN.

Una muestra de 126 pacientes permite obtener resultados preliminares para estudiar la utilidad del marcador HE4 en el CE subtipo endometriode. En cambio, un tamaño de muestra mayor permitiría obtener datos más precisos para poder tenerlo presente en la práctica clínica diaria.

5.3. DISCUSIÓN PROYECTO 3: VALOR PRONÓSTICO DEL HE4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO. ANÁLISIS POR SUBTIPO HISTOLÓGICO

En nuestro estudio el valor preoperatorio de HE4 se correlacionó en los casos de subtipo I de CE con todos los factores de pronóstico histológico estudiados, encontrando valores de HE4 más elevados en los casos con factores histológicos de mal pronóstico. Sin embargo, en el subtipo II de CE el valor preoperatorio de HE4 solo mostró asociación estadísticamente significativa con la IELV. Por tanto, pensamos que los niveles séricos de HE4 deben interpretarse por separado en función del subtipo histológico.

La clasificación dualista clásica propuesta por Bokhman ⁸ en 1983 se sigue utilizando en la actualidad. Siguiendo esta clasificación, hay dos tipos histológicos diferentes de CE, con diferente comportamiento y pronóstico. Las características histológicas también son diferentes entre ellos. Así, los tumores de tipo II pueden tener un comportamiento agresivo sin estar asociados con otros factores histológicos clásicos de mal pronóstico. No ocurre lo mismo con el subtipo I, en el que los factores histológicos suelen estar correlacionados con el pronóstico, especialmente en los tumores bien o moderadamente diferenciados.

95, 98

La importancia del marcador HE4 en el CE ha sido menos estudiada que en otros tipos de tumores, como el cáncer de ovario. ^{99, 100, 101, 102} Hay pocos estudios que analicen la relación del marcador HE4 sérico con los factores de riesgo histológico, y sus resultados son heterogéneos. Además, no suelen tener en cuenta las diferencias en el comportamiento de ambos subtipos histológicos, aunque la evidencia apoye esta clasificación dualista. Hasta la fecha, éste es el primer estudio que compara la importancia del marcador HE4 preoperatorio en el CE basada en el subtipo histológico.

Bignotti et al.⁷³ estudiaron en 2011 por primera vez la relación entre el valor de HE4 y las características clínico-patológicas de 138 pacientes con CE. Descubrieron que los niveles séricos de HE4 se asociaban significativamente con las variables de mal pronóstico, como invasión miometrial profunda, IELV, afectación cervical y anexial, metástasis ganglionares y estadio FIGO avanzado. Sin embargo, no hubo diferencia en el valor de HE4 entre los grupos de subtipo endometriode (n = 109) y no endometriode (n = 29). Así, los autores demostraron por primera vez que los niveles preoperatorios altos de HE4 pueden identificar a las pacientes con un fenotipo de CE más agresivo.

Un año más tarde, Zanotti et al.⁶⁶ llegaron a una conclusión muy similar, pero solo se incluyeron en su estudio 15 casos de carcinoma seroso y células claras. Ninguno de ellos estudió si la asociación mostrada entre el valor de HE4 y los factores histológicos era diferente cuando el análisis se realizaba teniendo en cuenta el subtipo histológico de CE.

Otros estudios posteriores han revisado la correlación entre el marcador HE4 y varios factores pronósticos histológicos.^{42, 65, 81, 84, 103} Uno de los más importantes es el estudio de Wang et al.⁴² en 2017, que incluyó a 258 pacientes. Se volvió a observar una correlación del marcador con factores histológicos de mal pronóstico; sin embargo, en este notable estudio tampoco se informó sobre el tipo histológico de los tumores. Otros estudios incluyeron exclusivamente tumores endometrioides que mostraron la importancia pronóstica del valor HE4 en este grupo,^{65, 84} como así lo demuestra el proyecto 2.

En nuestro estudio no hubo diferencias significativas en el valor HE4 basado en el subtipo histológico. Este resultado es consistente con otros estudios previos^{66, 73, 81, 85} y con los resultados de nuestro Proyecto Piloto, e implica que su valor absoluto preoperatorio no es una herramienta precisa para diferenciar el tipo histológico del tumor. Esto no contradice nuestro hallazgo de que el valor HE4 debe ser interpretado de manera diferente en función del tipo histológico de CE.

Li et al.²⁷ estudiaron los factores de riesgo de metástasis ganglionares a partir de las características clínico-patológicas y de los resultados de laboratorio preoperatorios de 393 pacientes con CE. La mayoría de las pacientes (84,2%) correspondían a subtipo I. En este estudio se concluyó que los niveles preoperatorios de HE4 más altos (OR 4,25, IC del 95%: 1,65-10,94, $p = 0,003$), y la histología no endometriode (OR 16,64, IC del 95%: 5,96-46,47, $p < 0,001$) fueron factores de riesgo independientes para metástasis ganglionares en el CE. Además, los autores propusieron un punto de corte de ≥ 132 pmol/L para la detección de metástasis ganglionares, pero sin realizar distinción respecto al subtipo histológico de CE, a pesar de que en su análisis estadístico resultó ser un factor de riesgo independiente para metástasis ganglionares.

Como hemos demostrado en nuestro estudio, el valor de HE4 preoperatorio no tiene la misma importancia clínica en el subtipo I que en el II. Por lo tanto, creemos que podría ser más apropiado proponer un punto de corte diferente para cada subtipo.

La IELV se considera uno de los primeros pasos de la propagación metastásica en el CE y es un importante factor pronóstico de recurrencia y supervivencia⁵⁵. En la última conferencia de consenso europea sobre la CE⁶ se acordó que la IELV es un importante factor de riesgo que puede utilizarse para definir nuevos grupos de riesgo y orientar el uso de la terapia adyuvante. Sin embargo, esto solo es aplicable a los tumores bien o moderadamente diferenciados, no a la CE de alto grado. Un pequeño número de estudios muestra una asociación significativa entre la presencia de IELV y el aumento del marcador HE4.^{73, 75, 82} Curiosamente, en nuestro estudio fue el único factor histológico relacionado con el valor de HE4 en ambos tipos de tumores.

Actualmente, este hallazgo no parece tener impacto en el manejo clínico en el subtipo II ya que todos los casos son tumores de alto grado. Se necesitan más estudios para investigar si un valor superior de HE4 podría ser útil para diferenciar un subgrupo más agresivo dentro del subtipo II del CE.

A modo de resumen, dos meta-análisis de 2018 y 2019 estudiaron el valor del marcador HE4 en el diagnóstico y pronóstico del CE. ^{104, 105} En el primero se incluyeron seis estudios totalizando 781 pacientes con CE, pero con un número limitado de casos no endometrioides. Los resultados sugirieron que la expresión del HE4 se asociaba con un peor pronóstico en las pacientes con CE sin diferenciar por subtipo. En el segundo, los autores sugirieron que el valor sérico de HE4 es, en rasgos generales, una herramienta precisa para el diagnóstico del CE pero, en cambio, sí que encontraron diferencias según el tipo histológico.

Por lo tanto, se ha probado que el valor preoperatorio HE4 tiene una importancia pronóstica en el CE. Sin embargo, la literatura no ha podido demostrar si tiene el mismo significado dependiendo del subtipo tumoral. Basándonos en nuestros resultados, creemos que sí hay diferencias importantes en la asociación del marcador HE4 con factores de riesgo histológico bien establecidos para el CE según el subtipo histológico.

5.3.1. Fortalezas y limitaciones

Como punto fuerte podemos destacar que se ha realizado un análisis pionero del valor pronóstico del HE4 en función del subtipo de CE, no encontrándose literatura semejante hasta la fecha.

Nuestra principal limitación es el tamaño de la muestra del subtipo II, con tan solo 28 casos. Esto implica que por el momento estos resultados deben ser interpretados con precaución. Los autores suponen que tal vez con una muestra más grande de este grupo se podrían obtener conclusiones diferentes. Se necesitan más estudios con muestras mayores para verificar estos hallazgos y establecer si para estudiar el valor pronóstico es necesario un punto de corte diferente dependiendo del subtipo histológico.

6. CONCLUSIONES

6.1. CONCLUSIONES

1. El valor preoperatorio del marcador tumoral HE4 en el CE se relaciona con los factores histológicos más importantes.
2. El valor preoperatorio del HE4 no tiene el mismo valor predictivo en los diferentes subtipos histológico de CE (endometrioide y no endometrioide).
3. En el subtipo endometrioide, un valor preoperatorio elevado de HE4 se asocia con los principales factores histológicos de mal pronóstico: estadio FIGO avanzado, metástasis ganglionares, invasión miometrial profunda, alto grado tumoral, presencia de IELV y tamaño tumoral > 2 cm.
4. En el subtipo no endometrioide de CE solo la IELV se relaciona significativamente con el valor preoperatorio de HE4, y no así con el resto de factores de mal pronóstico.
5. Para el subtipo endometrioide, el punto de corte de HE4 preoperatorio 156,4 pmol/L identifica aquellas mujeres con CE tipo endometrioide que tendrán un estadio FIGO precoz (I-II) (E del 89,54% y VPN del 96,2%) y no tendrán afectación ganglionar (E 87,4% y VPN del 98,1%).
6. Se necesita ampliar la muestra para poder obtener un punto de corte similar en el subtipo II de CE, que no parece ser el mismo que para el subtipo endometrioide.
7. Por su capacidad de predecir el estadio avanzado o las metástasis ganglionares, el marcador HE4 podría ser utilizado como una herramienta adicional a las ya protocolizadas en el estudio prequirúrgico.

6.2. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

En la actualidad nuestro grupo de investigación está desarrollando una línea paralela de investigación con 275 pacientes. Se pretende estudiar los factores pronósticos del CE, introduciendo algunos poco estudiados, como los parámetros inflamatorios preoperatorios. Con todos estos factores (clínicos, analíticos e histológicos) se quiere realizar un análisis multivariante para conocer cuáles de estos factores son realmente factores pronósticos independientes del CE.

Además se pretende desarrollar un modelo predictivo, usando parámetros preoperatorios, que nos permita conocer antes de la cirugía qué probabilidad individual de afectación ganglionar y/o enfermedad avanzada tiene cada paciente. De esta manera se podría realizar una cirugía completamente personalizada y seleccionar las pacientes no candidatas a LDN, evitando así comorbilidades innecesarias que no mejoren el pronóstico de la paciente.

Por otro lado, sería interesante analizar el valor pronóstico a largo plazo del marcador HE4 en el CE y su papel en la detección de recaídas en el seguimiento postoperatorio de las pacientes intervenidas de CE. De esta manera se podría realizar una detección precoz de la recaída, adelantándonos a la recidiva clínica o detectada por pruebas de imagen.

7. ABREVIATURAS

A	ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists ⁱ
	AJCC	American Joint Committee on Cancer ⁱ
	AUC	<i>Area Under the Curve</i> (Área bajo la curva)
B	BT	Braquiterapia
C	CCC	Carcinoma de células claras
	CE	Cáncer de endometrio
	CEE	Cáncer de endometrio subtipo endometriode
	CEICA	Comité Ético de Investigación de Aragón
	CNE	Carcinoma no endometriode
	CSEI	Carcinoma seroso endometrial intraepitelial
	CUL	Complejo Universitario de León
D	DS	Desviación standard
E	E	Especificidad
	ESGO	European Society of Gynaecological Oncology ⁱ
	ESMO	European Society for Medical Oncology ⁱ
	ESP	European Society of Pathology ⁱ
	ESTRO	European Society of Radiotherapy and Oncology ⁱ
	ER	Enfermedad residual
F	FDA	Food and Drug Administration ⁱ
	FIGO	Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia
G	GC	Ganglio centinela
	GOG	Gynecologic Oncology Group ⁱ

H	HCSC	Hospital Clínico San Carlos
	HE4	<i>Human Epididymis Protein 4</i> (Proteína epididimal humana 4)
	HR	<i>Hazard Ratio</i> (Cociente de riesgo)
	HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
I	IARC	International Agency for Research on Cancer ⁱ
	IC	Intervalo de confianza
	IELV	Invasión del espacio linfovascular
	IM	Invasión miometrial
	IMC	Índice de masa corporal
	IMS	Inestabilidad de microsatélites
L	LDN	Linfadenectomía
	LNH	Linfoma no Hodgkin
M	MG	Metástasis ganglionares
	MMRd	<i>Mismatch repair deficient</i> (Deficiencia en los <i>mismatch repair</i>)
N	NCCN	National Comprehensive Cancer Network ⁱ
	NCI	National Cancer Institute ⁱ
	ND	No disponible
	NSMP	<i>Non-specific molecular profile</i> (Perfil molecular inespecífico)
O	OMS	Organización Mundial de la Salud
	OR	<i>Odds Ratio</i>

P	p53abn	Patrón anormal de la expresión de p53
Q	QT	Quimioterapia
R	RIC	Rango Intercuartílico
	RM	Resonancia Magnética
	ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> (Característica Operativa del Receptor)
	ROMA	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm ⁱ
	RR	Riesgo Relativo
	RTE	Radioterapia Externa
S	S	Sensibilidad
	SEER	<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i> (Vigilancia, Epidemiología y Resultados finales)
	SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
	SOP	Síndrome de ovario poliquístico
	SPSS	Statistics Process Social Sciences ⁱ
T	TAC	Tomografía axial computarizada
	THM	Terapia hormonal de la menopausia
	Tis	Tumor in situ
	TMX	Tamoxifeno
	TSI	Todos los subtipos incluidos
V	VPN	Valor predictivo negativo
	VPP	Valor predictivo positivo
W	WAP	<i>Whey acidic protein</i> (Proteína ácida del suero)

ⁱ Instituciones o entidades internacionales cuyo nombre no precisa traducción.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394–424.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86.
4. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Adv Exp Med Biol.* 2017;943:3-46.
5. Baquedano Mainar L. CARCINOMA DE ENDOMETRIO DE ALTO GRADO. ¿DISTINTOS SUBTIPOS O UNO SOLO?”. Universidad de Zaragoza; 2015.
6. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J, et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):2-30.
7. Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Prog Obs Ginecol.* 2017;60(3):274-302.
8. Bokhman J V. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1983;15(1):10-7.
9. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs (4th Edition). Vol. 6, International Agency for Research on Cancer World Health Organization. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.121–54.
10. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol.* 2014;15(7):e268-78.
11. Byrd DR, Carducci MA, Compton CC, Fritz AG, Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual.* Vol. 649. New York: Springer; 2010.

12. Ouldamer L, Bendifallah S, Body G, Touboul C, Graesslin O, Raimond E, et al. Incidence, patterns and prognosis of first distant recurrence after surgically treated early stage endometrial cancer: Results from the multicentre FRANCOGYN study group. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(4):672–8.
13. Kumar S, Podratz KC, Bakkum-Gamez JN, Dowdy SC, Weaver AL, McGree ME, et al. Prospective assessment of the prevalence of pelvic, paraaortic and high paraaortic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;132(1):38-43.
14. Mariani A, Dowdy SC, Cliby WA, Gostout BS, Jones MB, Wilson TO, et al. Prospective assessment of lymphatic dissemination in endometrial cancer: A paradigm shift in surgical staging. *Gynecol Oncol*. 2008;109(1):11-8.
15. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;105(2):103-4.
16. Singh N, Hirschowitz L, Zaino R, Alvarado-Cabrero I, Duggan MA, Ali-Fehmi R, et al. Pathologic Prognostic Factors in Endometrial Carcinoma (Other Than Tumor Type and Grade). *Int J Gynecol Pathol*. 2019;38(1):S93-S113.
17. Bendifallah S, Canlorbe G, Raimond E, Hudry D, Coutant C, Graesslin O, et al. A clue towards improving the European Society of Medical Oncology risk group classification in apparent early stage endometrial cancer? Impact of lymphovascular space invasion. *Br J Cancer*. 2014;110(11):2640-6.
18. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(1):12–39.
19. Kim HS, Suh DH, Kim M-K, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a Meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):405-12.
20. Panici PB, Basile S, Maneschi F, Lissoni AA, Signorelli M, Scambia G, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1707-16.
21. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125-36.

22. Coronado PJ, Fasero M, Baquedano L, Martínez-Maestre MA, Casado A, Vidart JA, et al. Impact of the lymphadenectomy in high-risk histologic types of endometrial cancer: A matched-pair study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(4):703-12.
23. Coronado PJ, Rychlik A, Martínez-Maestre MA, Baquedano L, Fasero M, García-Arreza A, et al. Role of lymphadenectomy in intermediate-risk endometrial cancer: A matched-pair study. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(1).
24. Practice Bulletin No. 149: Endometrial cancer. *Obstet Gynecol*. 2015;125(4):1006-26.
25. Soliman PT, Frumovitz M, Spannuth W, Greer MJ, Sharma S, Schmeler KM, et al. Lymphadenectomy during endometrial cancer staging: Practice patterns among gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol*. 2010;119(2):291-4.
26. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188(5):1265-72.
27. Li Y, Cong P, Wang P, Peng C, Liu M, Sun G. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):1007-13.
28. Lutman C V., Havrilesky LJ, Cragun JM, Secord AA, Calingaert B, Berchuck A, et al. Pelvic lymph node count is an important prognostic variable for FIGO stage I and II endometrial carcinoma with high-risk histology. *Gynecol Oncol*. 2006;102(1):92-7.
29. Abu-Rustum NR, Iasonos A, Zhou Q, Oke E, Soslow RA, Alektiar KM, et al. Is there a therapeutic impact to regional lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial carcinoma? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):457.e1-457.e6
30. Abdelazim I, Abu-Faza M, Zhurabekova G, Shikanova S, Karimova B, Sarsembayev M, et al. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(3):94-100.

31. Coronado PJ, Herraiz MA, Magrina JF, Fasero M, Vidart JA. Comparison of perioperative outcomes and cost of robotic-assisted laparoscopy, laparoscopy and laparotomy for endometrial cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;165(2):289-94.
32. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5331-6.
33. Fader AN, Seamon LG, Escobar PF, Frasure HE, Havrilesky LA, Zanotti KM, et al. Minimally invasive surgery versus laparotomy in women with high grade endometrial cancer: A multi-site study performed at high volume cancer centers. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):180-5.
34. Zullo F, Falbo A, Palomba S. Safety of laparoscopy vs laparotomy in the surgical staging of endometrial cancer: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(2):94-100.
35. Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 study. *J Clin Oncol.* 2012;30(7):695-700.
36. Ramirez PT, Frumovitz M, Pareja R, Lopez A, Vieira M, Ribeiro R, et al. Minimally Invasive versus Abdominal Radical Hysterectomy for Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1895–904.
37. Coronado PJ, Rychlik A, Baquedano L, García-Pineda V, Martínez-Maestre MA, Querleu D, et al. Survival Analysis in Endometrial Carcinomas by Type of Surgical Approach: A Matched-Pair Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(4):1081.
38. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* American J. Philadelphia: Lippincott; 1988.
39. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-JD. *SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics.* Natl Cancer Institute, SEER Program, NIH. Bethesda, MD 2007:124-9.

40. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD; 2020.
41. Uharček P. Prognostic factors in endometrial carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res.* 2008;34(5):776-83.
42. Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, Xue F. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2017;136(1):58-63.
43. Brennan DJ, Hackethal A, Metcalf AM, Coward J, Ferguson K, Oehler MK, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer - A population based study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(1):159-65.
44. Morrow CP, Bundy BN, Kurman RJ, Creasman WT, Heller P, Homesley HD, et al. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stage I and II carcinoma of the endometrium: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol.* 1991;40(1):55-65.
45. Luomaranta A, Leminen A, Loukovaara M. Magnetic resonance imaging in the assessment of high-risk features of endometrial carcinoma: a meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(5):837-42.
46. Prat J. Prognostic parameters of endometrial carcinoma. *Hum Pathol.* 2004;35(6):649-62.
47. Benedetti Panici P, Basile S, Salerno MG, Di Donato V, Marchetti C, Perniola G, et al. Secondary analyses from a randomized clinical trial: Age as the key prognostic factor in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):363.e1-363.e10.
48. Fleming ND, Lentz SE, Cass I, Li AJ, Karlan BY, Walsh CS. Is older age a poor prognostic factor in stage I and II endometrioid endometrial adenocarcinoma? *Gynecol Oncol.* 2011;120(2):189-92.
49. Creutzberg CL, Van Putten WLJ, Koper PCM, Lybeert MLM, Jobsen JJ, Wárlám-Rodenhuis CC, et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: Multicentre randomised trial. *Lancet.* 2000;355(9213):1404-11.

50. Kumar S, Mariani A, Bakkum-Gamez JN, Weaver AL, McGree ME, Keeney GL, et al. Risk factors that mitigate the role of paraaortic lymphadenectomy in uterine endometrioid cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):441-5.
51. Vargas R, Rauh-Hain JA, Clemmer J, Clark RM, Goodman A, Growdon WB, et al. Tumor size, depth of invasion, and histologic grade as prognostic factors of lymph node involvement in endometrial cancer: A SEER analysis. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):216-20.
52. Coronado PJ, Santiago-López J De, Santiago-García J De, Méndez R, Fasero M, Herraiz MA. Tumoral volume measured preoperatively by magnetic resonance imaging is related to survival in endometrial cancer. *Radiol Oncol.* 2021;55(1):35–41.
53. Briët JM, Hollema H, Reesink N, Aalders JG, Mourits MJE, Ten Hoor KA, et al. Lymphovascular space involvement: An independent prognostic factor in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2005;96(3):799-804.
54. Aristizabal P, Graesslin O, Barranger E, Clavel-Chapelon F, Haddad B, Luton D, et al. A suggested modification to FIGO stage I endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):192-6.
55. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer.* 2015;51(13):1742-50.
56. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Lopez S, Scaletta G, Moncelli M, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17(1):9-18.
57. Huang G-Q, Xi Y-Y, Zhang C-J, Jiang X. Serum Human Epididymis Protein 4 Combined with Carbohydrate Antigen 125 for Endometrial Carcinoma Diagnosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2019;23(8):580-8.
58. Qu W, Gao Q, Chen H, Tang Z, Zhu X, Jiang S-W. HE4-test of urine and body fluids for diagnosis of gynecologic cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17(3):239-44.

59. Chovanec J, Selingerova I, Greplova K, Antonsen SL, Nalezinska M, Høgdall C, et al. Adjustment of serum HE4 to reduced glomerular filtration and its use in biomarker-based prediction of deep myometrial invasion in endometrial cancer. *Oncotarget*. 2017;8(64):108213-22.
60. Schummer M, Ng WL V., Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, et al. Comparative hybridization of an array of 21 500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*. 1999;238(2):375–85.
61. Behrouzi R, Barr CE, Crosbie EJ. HE4 as a Biomarker for Endometrial Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4764.
62. Li L, Zhu Y, Zhong Y, Su T, Fan X, Xi Q, et al. Human epididymis protein 4 in endometrial cancer: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;482:215-23.
63. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 2011;104:863-70.
64. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu W-G, Xie X, et al. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(6):555-66.
65. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008;110(2):196-201.
66. Zanotti L, Bignotti E, Calza S, Bandiera E, Ruggeri G, Galli C, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2189-98.
67. Omer B, Genc S, Takmaz O, Dirican A, Kusku-Kiraz Z, Berkman S, et al. The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients. *Tumour Biol*. 2013;34(5):2645-50.
68. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biol*. 2013;34(1):571-6.

69. Chen Y, Ren Y-L, Li N, Yi X-F, Wang H-Y, Yi X-F, et al. Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis: a meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20:1974-85.
70. Liu J, Han LL, Sun Q, Li Y, Niyazi M. Meta-analysis of the diagnostic accuracy of HE4 for endometrial carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:404–11.
71. Hu L, Du S, Guo W, Chen D, Li Y. Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 and Carbohydrate Antigen 125 as markers in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(2):331-40.
72. Degez M, Caillon H, Chauviré-Drouard A, Leroy M, Lair D, Winer N, et al. Endometrial cancer: A systematic review of HE4, REM and REM-B. *Clin Chim Acta.* 2021;515:27–36.
73. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1418-25.
74. Gao M, Gao Y. Value of preoperative neutrophil-lymphocyte ratio and human epididymis protein 4 in predicting lymph node metastasis in endometrial cancer patients. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(2):515–20.
75. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, Herwaarden AE van, Pijnenborg JM, Sweep FC, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biol.* 2018;40(2):1-10.
76. Koh W, Abu-Rustum N, Bean S, Bradley K, Campos S, Cho K, et al. Uterine Neoplasms, Version 1.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(2):170-99.
77. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Ricciardi R, Scaletta G, Aloisi A, et al. Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumor Biol.* 2015;36(6):4151-6.
78. Angioli R, Capriglione S, Scaletta G, Aloisi A, Miranda A, De Cicco Nardone C, et al. The role of HE4 in endometrial cancer recurrence: how to choose the optimal follow-up program. *Tumor Biol.* 2016;37(4):4973-8.

79. Presl J, Ovesna P, Novotny Z, Vlasak P, Bouda J, Kostun JAN, et al. Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management. *Anticancer Res.* 2017;37(5):2697-702.
80. Saarelainen SK, Peltonen N, Lehtimäki T, Perheentupa A, Vuento MH, Mäenpää JU. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(2):142.e1-142.e6.
81. Kalogera E, Scholler N, Powless C, Weaver A, Drapkin R, Li J, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124(2):270-5.
82. Stiekema A, Lok C, Korse CM, van Driel WJ, van der Noort V, Kenter GG, et al. Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer. *Virchows Arch.* 2017;470(6):655-64.
83. Abdalla N, Piórkowski R, Stanirowski P, Słomka A, Cendrowski K, Sawicki W. Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging, grading and histological types of endometrial cancer. *Menopause Rev.* 2016;15(3):133-7.
84. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of Tumor Marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(7):1185-90.
85. Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, Marth C, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012;126(2):186-91.
86. Benati M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Ruzzenente O, et al. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(1):1-5.
87. Gasiorowska E, Magnowska M, Izycka N, Warchoń W, Nowak-Markwitz E. The role of HE4 in differentiating benign and malignant endometrial pathology. *Ginekol Pol.* 2016;87(4):260–4.

88. Cymbaluk-Płoska A, Chudecka-Głaz A, Pius-Sadowska E, Sompolska-Rzechuła A, Machaliński B, Surowiec A, et al. Clinical importance of serum HE4 and MMP2 levels in endometrial cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3169–75.
89. Yılmaz SA, Altinkaya SÖ, Kerimoglu ÖS, Tazegül Pekin A, Akyürek F, İlhan TT, et al. The role of human epididymis secretory protein E4 in patients with endometrial cancer and premalignant endometrial lesions. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(1):58–63.
90. Rajadevan N, McNally O, Neesham D, Richards A, Naaman Y. Prognostic value of serum HE4 level in the management of endometrial cancer: A pilot study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021;61(2):284–9.
91. Antonsen SL, Høgdall E, Christensen IJ, Lydolph M, Tabor A, Loft Jakobsen A, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: a prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92(11):1313-22.
92. Prueksaritanond N, Cheanpracha P, Yanaranop M. Association of Serum HE4 with Primary Tumor Diameter and Depth of Myometrial Invasion in Endometrial Cancer Patients at Rajavithi Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17(3):1489-92.
93. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kinalski M, Terlikowski SJ. Utility of HE4 to identify patients with endometrioid endometrial cancer who may require lymphadenectomy. *Adv Med Sci.* 2016;61(1):23-27.
94. Angioli R, Miranda A, Aloisi A, Montera R, Capriglione S, De Cicco Nardone C, et al. A critical review on HE4 performance in endometrial cancer: Where are we now? *Tumor Biol.* 2014;35(2):881-7.
95. Baquedano L, Castan S, Ruiz-Conde MA, Martinez-Maestre MA, Judez D, Coronado PJ, et al. Prognostic factors in high-grade endometrial cancer: Does subtype matter? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2019;40(2):254-61.
96. Cymbaluk-Płoska A, Gargulińska P, Bulsa M, Kwiatkowski S, Chudecka-Głaz A, Michalczyk K. Can the Determination of HE4 and CA125 Markers Affect the Treatment of Patients with Endometrial Cancer? *Diagnostics.* 2021;11(4):626.

97. Fanfani F, Restaino S, Cicogna S, Petrillo M, Montico M, Perrone E, et al. Preoperative Serum Human Epididymis Protein 4 Levels in Early Stage Endometrial Cancer: A Prospective Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(6):1200–5.
98. Ayeni TA, Bakkum-Gamez JN, Mariani A, McGree ME, Weaver AL, Haddock MG, et al. Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas. *Gynecol Oncol*. 2013;129(3):478–85.
99. Lee YJ, Kim YM, Kang JS, Nam SH, Kim DY, Kim YT. Comparison of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm and cancer antigen 125 to discriminate between benign ovarian tumor and early-stage ovarian cancer according to imaging tumor subtypes. *Oncol Lett*. 2020;20(1):931–8.
100. Simmons AR, Baggerly K, Bast RC. The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial Ovarian and endometrial carcinomas. *Oncology (Williston Park)*. 2013;27(6):548–56.
101. Lu R, Sun X, Xiao R, Zhou L, Gao X, Guo L. Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419(2):274–80.
102. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112(1):40–6.
103. Bie Y, Zhang Z. Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: A meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2014;12:169.
104. Dai C, Zheng Y, Li Y, Tian T, Wang M, Xu P, et al. Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: A meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2018;10:4491–500.
105. Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang S-W. Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2019;488:215–20.

9. ANEXOS

Anexo 1. Artículo *HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer*

Received: 28 October 2019 | Revised: 4 February 2020 | Accepted: 5 March 2020 | First published online: 3 April 2020

DOI: 10.1002/ijgo.13140

REVIEW ARTICLE
Gynecology

WILEY GYNECOLOGY & OBSTETRICS FIGO

HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer

Andrea Espiau Romera^{1,*} | Tatiana Cuesta Guardiola² | Marta Benito Vielba¹ |
Carlos De Bonrosto Torralba¹ | Pluvio J. Coronado Martín³ | Laura Baquedano Mainar¹

¹Department of Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

²Department of Gynecology, University Hospital of León, León, Spain

³Department of Gynecology, San Carlos Clinic Hospital, Madrid, Spain

*Correspondence

Andrea Espiau Romera, Department of Gynecology, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain.
Email: andreaespiau@gmail.com

Abstract

Endometrial cancer is the most common genital cancer in high-resource countries. Treatment is essentially surgical, but the role of lymphadenectomy in the treatment of low-stage and low-grade tumors has not been defined. Although no tumor factors have been validated for use as preoperative prognostic markers of endometrial cancer at yet, human epididymis protein 4 (HE4) has received much interest as a potential diagnostic and prognostic tumor marker. Since 2008, several studies have explored its utility in the management of endometrial cancer: HE4 may be a useful preoperative prognostic marker because it is associated with lymphatic metastasis and other unfavorable factors in endometrial cancer. In addition, some studies have explored a HE4 cutoff value to classify patients according to lymph node involvement. HE4 might be beneficial as a serum marker that helps clinicians in the decision-making algorithm for treatment of endometrial cancer, enabling them to perform individualized operations and decrease the adverse effects of unnecessary surgery.

KEYWORDS

Endometrial cancer; HE4; Human epididymis protein 4; Lymphadenectomy; Lymphatic metastasis; Preoperative procedure; Prognosis; Tumor marker

1 | INTRODUCTION

Endometrial cancer is the sixth cause of cancer among women, with a global incidence of 380 000 cases in 2018,¹ accounting for 2% of deaths due to cancer among women in high-resource countries.² Human epididymis protein 4 (HE4) was discovered in 1991 by Kirchhoff et al.³ as a 25-kDa protein secreted in the distal part of the epididymis. More recently, it has been shown to play a role in the regulation and growth of ovarian and endometrial tumors.⁴ HE4 is currently used as a marker in ovarian cancer, and has been used in the management of this disease since the FDA approved the ROMA algorithm in 2009.⁵

A serum tumor marker that can predict lymphatic involvement, advanced-stage disease, or myometrial invasion before surgery would be useful for personalizing the type of surgery. At present, however, no tumor marker has been validated as a preoperative prognostic marker for endometrial cancer, although some studies have reported the

utility of HE4 in this disease. It seems that HE4 preoperative values and prognostic variables of endometrial cancer may be correlated⁶⁻⁹; however, evidence that relates serum HE4 levels to prognostic factors of endometrial cancer is limited with conflicting results.

Following the ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer in 2016, it was concluded that "There is evidence that the serum tumor markers cancer antigen 125 (CA125) and, more recently, human epididymis protein 4, are significantly correlated with histological grade, FIGO stage, lymph node metastasis, myometrial invasion and cervical involvement. However, the appropriate cutoff has not been established and evidence that serum marker assessment is clinically useful is lacking."¹⁰ This conclusion indicates that there remains a lack of evidence on the role of HE4 in endometrial cancer.

There are several well-defined factors for a poor prognosis in endometrial cancer, including myometrial invasion more than 50%, high histologic grade (G3), and advanced FIGO stage (III-IV).¹⁰ The

presence of lymphatic metastasis is also an important factor for poor prognosis, not only because it indicates advanced FIGO stage, but also because it represents a potential focus of disease recurrence and metastasis, reducing long-term survival.⁶

The main risk factors for lymphatic node involvement are histologic grade and myometrial invasion.^{11,12} The relevance of lymphatic involvement is reflected in the survival rate. Thus, the 5-year survival rate in endometrial cancer is approximately 80%–85%, but it decreases to 68% and 17% if regional spreading and metastasis, respectively, are present.¹⁰ Todo et al.¹² previously suggested that lymphatic invasion may be estimated at the preoperative stage because it is related to the tumor volume on MRI and the histologic grade determined by preoperative biopsy; however, it is important to identify other predictive factors for lymphatic metastasis. The aim of the present review was therefore to summarize the evidence on the use of the HE4 tumor marker in endometrial cancer and its correlation with the presence of lymphatic metastasis.

2 | METHODS

The present review was based mainly on publications in PubMed identified by using an advanced search by title with the following terms: (endometrial cancer [Title] OR endometrial carcinoma [Title]) AND (HE4 [Title] OR human epididymis protein 4 [Title]). Several search filters were used, including the year of publication (2008 to 2019), the type of paper (guideline, meta-analysis, review, or clinical trial) and language (English). Among the studies retrieved, those on the prognostic value of endometrial cancer were selected. Those that did not examine the prognostic value of HE4 and those referring to the postoperative period were excluded.

A secondary search was conducted to analyze the evidence of lymphatic involvement and its relationship with prognosis in endometrial cancer. International clinical guidelines such as the ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer and the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology were searched via PubMed.

The review did not require approval from an ethics committee or informed consent because it involved summarizing data published in recent studies, and neither patient information nor individual data were collected.

3 | SUMMARY OF FINDINGS

3.1 | Current use of HE4 as a prognostic marker of lymphatic metastasis

Existing evidence on the application of HE4 to detect lymphatic metastases is conflicting. Some studies have found no significant difference between preoperative HE4 level and lymphatic metastasis,^{13–15} whereas others have reported a significant rise in preoperative HE4 if lymphatic involvement is present.^{6,8,9,16–18}

In a notable study of 258 women, Wang et al.⁶ investigated the predictive value of HE4 in the detection of lymph node metastasis, obtaining a sensitivity of 82.4%, specificity of 52.3%, positive predictive value

of 10.9%, and negative predictive value of 97.7%, indicating that HE4 is a useful preoperative tool in the assessment of node involvement.

In 2019, Li et al.¹⁷ studied the association between risk factors of endometrial cancer and the presence of lymphatic metastasis, considering both histologic risk factors (positive peritoneal cytology, myometrial invasion >50%, non-endometrioid histology, and lymph-vascular space invasion) and preoperative risk factors (serum CA125 >27.6 U/mL and serum HE4 >132 pmol/L). They found that the incidence of pelvic metastasis was 0% in the absence of all six factors, but 100% if four or more risk factors were present. Li et al.¹⁷ concluded that all six factors were independent risk factors for lymphatic metastasis and that, if none of these independent risk factors was present, the woman was unlikely to have pelvic metastasis and lymphadenectomy should not be recommended.

By contrast, studies reporting significant differences in HE4 values when analyzing other prognostic factors, such as deep myometrial invasion, did not find this correlation when studying lymphatic involvement.^{9,19} One study suggested that the discrepancy in correlation with lymph node metastasis might be due to the small number of cases.¹⁹ By contrast, another proposed that in some studies there are not enough women undergoing lymphadenectomy; therefore, the association with HE4 does not reach significance.⁸

In recent years, many pathologic factors have been studied as predictors of lymphatic metastasis in endometrial cancer with the objective of identifying women with a low risk of lymphatic metastasis, and thereby reducing overtreatment and the complications associated with lymphadenectomy. Other researchers have studied factors other than HE4 to predict lymphatic involvement preoperatively for women with endometrial cancer. For example, Todo et al.¹² carried out a multivariate analysis, identifying serous adenocarcinoma subtype, a volume index of 25 or higher, a preoperative grade of 3 by biopsy, and high serum CA125 levels as independent risk factors for lymphatic metastasis. Their study suggests that lymphadenectomy should be avoided for women without risk of para-aortic node involvement, but would be necessary in cases of serous adenocarcinoma.

In line with Li et al.¹⁷ and Todo et al.,¹² the ASTEC trial,²⁰ a multicentric randomized study of 1400 women, demonstrated that lymphadenectomy had no benefit on survival for women with stage I disease. Thus, the need of lymphadenectomy in early stage disease remains unclear. Current evidence on the association between preoperative HE4 values and other prognostic factors in endometrial cancer is summarized in Table 1.

3.2 | Finding a cutoff value of HE4 for detecting lymphatic involvement

In ovarian cancer treatment, there is consensus on an HE4 cutoff value of 150 pmol/L for predicting lymphatic involvement⁶; by contrast, no HE4 cutoff value currently exists in the management of endometrial cancer. Some studies have tried to identify an HE4 cutoff value to classify women in accordance with the presence of lymphatic involvement with varied results.

In 2013, Antonsen et al.¹⁸ reported a cutoff of 70 pmol/L to classify women with lymphatic involvement with a sensitivity of 75.9%

TABLE 1 Relationship between HE4 value and other prognostic factors in endometrial cancer

Study	Year	Association between HE4 and prognostic factor				
		Myometrial invasion (P-value)	Lymphatic metastasis (P-value)	FIGO grade (P-value)	Histologic type (P-value)	FIGO stage (P-value)
Bignotti et al. ¹⁶	2011	<0.001	0.017	<0.010	0.680	<0.001
Moore et al. ¹⁴	2011	0.002	0.293	0.022	NA	0.593
Kalogera et al. ²³	2012	<0.001	NA	NA	0.830	0.005
Mutz-Dehbalairé et al. ¹⁵	2012	0.010	0.480	0.999	0.791	0.485
Zanotti et al. ⁹	2012	<0.001	<0.010	<0.010	0.638	<0.001
Angioli et al. ²⁴	2013	0.012	NA	NA	<0.001	<0.050
Saareleinen et al. ²⁵	2013	<0.001	NA	0.012	NA	0.001
Capriglione et al. ¹³	2015	<0.050	NA	<0.050	<0.050	<0.050
Wang et al. ⁶	2017	<0.001	<0.001	0.008	NA	<0.001
Abbink et al. ⁸	2018	<0.010	<0.010	0.050	0.210	0.010

Abbreviation: NA, not available.

and specificity of 48.8%. To obtain a sensitivity of at least 80%, the cutoff value was lowered to 57 pmol/L with a corresponding specificity of 37.8%.

In 2016, Prueksaritanond et al.²¹ reported a similar cutoff of HE4 (79 pmol/L) to predict lymphatic involvement, differentiating women with high and low risk for lymphatic metastasis with a sensitivity of 83.3% and specificity of 80% (area under the curve [AUC], 0.88; $P=0.003$). Additionally in 2016, Dobrzycka et al.²² conducted a study among 78 women with early stage endometrioid adenocarcinoma to identify a cutoff value to select women who would benefit from lymphadenectomy. They reported that an HE4 value of 78 pmol/L with an AUC of 0.814 (95% confidence interval, 0.72–0.89) had a sensitivity of 86.6%, specificity of 67.2%, negative predictive value of 88.4%, and positive predictive value of 51.2%.

In 2017, Wang et al.⁶ reported a cutoff value of 72.9 pmol/L with a sensitivity of 82.4% and specificity of 52.3%, whereas in 2018 Abbink et al.⁸ selected a cutoff value of 130 pmol/L with an AUC of 0.72, resulting in a sensitivity of 65% and specificity of 79%.

Based on the results of Abbink et al.,⁸ Li et al.¹⁷ concluded that women who had a preoperative HE4 value of 132 pmol/L or higher were four times more likely to have lymphatic involvement as compared with women with HE4 values lower than 132 pmol/L.

In summary, the cutoff value for HE4 as a predictive factor of lymphatic involvement was found to be approximately 70 pmol/L in most studies; however, Abbink et al.⁸ reported a much higher HE4 value. It should be noted that the study populations are not homogeneous; for example, the study of Dobrzycka et al.²² included only women with a good prognosis (i.e., endometrioid subtype and early stage disease).

4 | CONCLUSION

A novel serum preoperative marker, HE4, is associated with the presence of lymphatic metastasis in endometrial cancer. Although it seems

to have predictive value, it is necessary to carry out further research to validate a cutoff value before this marker can be implemented in daily clinical practice.

In the future, clinicians might be able to use preoperative HE4 together with other accepted tools (e.g., imaging test, endometrial biopsy) to individualize the type of surgery and even to avoid lymphadenectomy for selected women with endometrial cancer, but again, further studies will need to be performed. Lastly, it would be interesting to analyze the long-term prognosis value of HE4 in endometrial cancer and its role in the detection of relapses in the postoperative follow-up of women affected by this disease.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AER conceived and designed the review, and drafted the manuscript. TCG acquired the data and drafted the manuscript. MBV designed the review, analyzed the data, and drafted the manuscript. CDBT designed, structured, and revised the manuscript. PJCM designed of the review, interpreted the data, and revised the manuscript. LBM conceived the review, conducted the search, and revised the manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:394–424.
2. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of endometrial carcinoma: Etiologic importance of hormonal and metabolic influences. *Adv Exp Med Biol*. 2017;943:3–46.

3. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors 1. *Biol Reprod.* 1991;45:350–357.
4. Qu W, Gao Q, Chen H, Tang Z, Zhu X, Jiang S-W. HE4-test of urine and body fluids for diagnosis of gynecologic cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* 2017;17:239–244.
5. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: Prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer.* 2011;104:863–870.
6. Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, Xue F. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;136:58–63.
7. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: The new serum biomarker HE4. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2017;17:9–18.
8. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biol.* 2018;40:1–10.
9. Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med.* 2012;50:2189–2198.
10. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26:2–30.
11. Brennan DJ, Hackethal A, Metcalf AM, et al. Serum HE4 as a prognostic marker in endometrial cancer - A population based study. *Gynecol Oncol.* 2014;132:159–165.
12. Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, et al. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1265–1272.
13. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: A single-center controlled study. *Tumor Biol.* 2015;36:4151–4156.
14. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of Tumor Marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21:1185–1190.
15. Mutz-Dehbalaiie I, Egle D, Fessler S, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012;126:186–191.
16. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer.* 2011;104:1418–1425.
17. Li Y, Cong P, Wang P, Peng C, Liu M, Sun G. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300:1007–1013.
18. Antonsen SL, Høgdall E, Christensen IJ, et al. HE4 and CA125 levels in the preoperative assessment of endometrial cancer patients: A prospective multicenter study (ENDOMET). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2013;92:1313–1322.
19. Angioli R, Miranda A, Aloisi A, et al. A critical review on HE4 performance in endometrial cancer: Where are we now? *Tumor Biol.* 2014;35:881–887.
20. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): A randomised study. *Lancet.* 2009;373:125–136.
21. Prueksaritanond N, Cheanpracha P, Yanaranop M. Association of serum HE4 with primary tumor diameter and depth of myometrial invasion in endometrial cancer patients at Rajavithi Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016;17:1489–1492.
22. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kinalski M, Terlikowski SJ. Utility of HE4 to identify patients with endometrioid endometrial cancer who may require lymphadenectomy. *Adv Med Sci.* 2016;61:23–27.
23. Kalogera E, Scholler N, Powless C, et al. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012;124:270–275.
24. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: A case control prospective study. *Tumour Biol.* 2013;34:571–576.
25. Saarelainen SK, Peltonen N, Lehtimäki T, Perheentupa A, Vuento MH, Mäenpää JU. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209:142.e1–142.e6.

Anexo 2. Artículo *Value of preoperative HE4 as predictor of advanced disease in endometrioid endometrial cancer*

Received: 31 May 2020 | Revised: 6 September 2020 | Accepted: 5 November 2020 | First published online: 21 December 2020
 DOI: 10.1002/ijgo.13473

CLINICAL ARTICLE
 Gynecology



Value of preoperative HE4 as predictor of advanced disease in endometrioid endometrial cancer

Andrea Espiau Romera¹ | Pluvio Jesús Coronado Martín² | Marta Chóliz Ezquerro¹ |
 Tatiana Cuesta Guardiola³ | Ignacio Adiego Calvo¹ | Laura Baquedano Mainar¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

²Women's Health Institute, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Complutense University of Madrid, Madrid, Spain

³Department of Obstetrics and Gynecology, Complejo Universitario of León, León, Spain

Correspondence

Andrea Espiau Romera, Paseo Isabel La Católica 1-3, Zaragoza 50009, Spain.
 Email: andreaespiau@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To explore the predictive value of serum human epididymis protein 4 (HE4) marker in the preoperative prediction of the risk of advanced disease in the endometrioid subtype of endometrial cancer, and its association with poor prognostic factors. In addition, a cut-off value of HE4 was defined to classify patients according to these results.

Methods: Prospective and multicenter cohort analytical pilot study of patients operated for endometrial cancer at the Miguel Servet University Hospital of Zaragoza (Spain) and the Complejo Universitario of León (Spain) from January 2017 to May 2019. Preoperative serum levels of HE4 were analyzed by clinical and pathologic characteristics.

Results: In all, 126 patients were included. A statistically significant association was found between the preoperative HE4 value and node involvement ($P = 0.008$), late-stage disease ($P = 0.003$), high histologic grade ($P = 0.007$), deep myometrial invasion ($P = 0.001$), lymphovascular space invasion ($P = 0.001$), and other pathologic factors. In addition, an HE4 cut-off value (156.4 pmol/L) has been determined to predict, preoperatively, which patients will present with early stage disease.

Conclusions: The preoperative marker HE4 is a useful tool in the preoperative study of patients with endometrial cancer as it relates to late-stage disease as well as other prognostic factors in the endometrioid subtype of endometrial cancer.

KEYWORDS

Advanced stage, Endometrial cancer, Endometrioid, HE4, Lymph node metastasis, Preoperative procedure, Tumoral markers

1 | INTRODUCTION

Endometrial cancer represents 4.4% of malignant tumors in women and is the sixth leading cause of cancer in women worldwide.¹ There are two main endometrial cancer subtypes. The endometrioid subtype is the most common and has the best prognosis, as it is usually diagnosed at an early stage, low grade, and with superficial myometrial invasion. The non-endometrioid subtype shows a more

aggressive development, which worsens the prognosis.² Human epididymis protein 4 (HE4) is a recent tumor marker, described for the first time in 1991 by Kirchoff et al.,³ the utility of which in ovarian cancer has been demonstrated in Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA).⁴ However, its spectrum of application is widening to include other malignancies, such as endometrial cancer.

Lymphadenectomy (LDN) is an essential part of endometrial cancer staging, because it helps to define the prognosis²; however,

controversy still exists about its therapeutic value in both high-risk and low-risk patients.⁵ Cases with good prognosis could avoid LDN due to the low rate of lymphatic involvement.^{2,6} Identification of these patients preoperatively is essential to avoid complications of LDN.⁷ One of the cost-effective alternatives to retroperitoneal LDN is the use of sentinel lymph node mapping in low-risk patients, which seems to have the same diagnostic ability while minimizing morbidity.⁸

Currently, there is no consensus on the possible application of HE4 as a preoperative marker for the endometrioid subtype of endometrial cancer and results are heterogeneous. However, there seems to be a correlation between endometrial cancer prognostic factors and preoperative HE4 levels.⁹⁻¹¹

Some studies do not take into account the histologic subtype of endometrial cancer, although there is evidence of substantial differences in patient prognosis regarding the histologic subtype.^{12,13} A preoperative tumor marker that can predict advanced stage or nodal metastasis could be helpful in planning a more individualized surgical procedure in endometrioid endometrial cancer.

The aim of the present study was to assess the predictive value of HE4 in the detection of advanced disease in patients diagnosed with endometrioid endometrial cancer, and to find a cut-off that discriminates those patients with advanced disease. Second, it aimed to analyze the relationship between HE4 values and prognostic variables of endometrial cancer.

2 | MATERIALS AND METHODS

We carried out a prospective, multicenter study in a cohort of patients diagnosed with endometrial cancer in the Gynecology Department at the Miguel Servet University Hospital of Zaragoza (Spain) and the Complejo Universitario de León (Spain) from January 1, 2017 to May 30, 2019.

In the period under review, 177 patients diagnosed with and treated for endometrial cancer had a preoperative determination of HE4. We include 126 patients with endometrioid subtype tumors (the sample required for the pilot study was at least 100 patients). Other histologic subtypes and uterine sarcomas were excluded. In addition, patients with synchronous, metachronous tumors or those who had received neoadjuvant treatments (chemotherapy or radiotherapy) were excluded. Women with renal failure, hepatic failure, or pleural effusion were ruled out as these may interfere with HE4 values.

In all cases, HE4 was assessed in serum preoperatively and was blinded for the surgeons. In all patients, a simple extrafascial hysterectomy with double adnexectomy, peritoneal washing, and abdominal cavity examination was performed. The extension of the surgery was first guided by the existence of extrauterine involvement in the preoperative magnetic resonance imaging or computed tomography scan. In addition, an analysis of myometrial involvement was performed intraoperatively. If the myometrial invasion was at least 50%, then pelvic and para-aortic LDN was performed. Lymphadenectomy should be avoided in patients with a high anesthetic or surgical risk or who present significant comorbidities; and when the act of

extending the surgery would represent a minimum benefit for their survival. In patients who did not undergo LDN, advanced disease was defined as vaginal, parametrial, serous, adnexal, or distant involvement.

The same oncologic team in each center carried out all surgical interventions, performing an exploration of the uterus, cervix, abdominal cavity, and lymph node areas, and taking biopsies of suspicious areas, if any, following the European Society of Gynecological Oncology guidelines.² All patients were assessed by the Tumor Committee for multidisciplinary management. All postoperative specimens were studied by the same team of pathologists specialized in oncologic gynecology. At least two of them analyzed the surgical pieces and, when controversy existed, a third pathologist reviewed them.

Patients were classified according to histologic FIGO (the International Federation of Gynecology & Obstetrics) grade in low-moderate grade (G1-G2) and high grade (G3), and according to FIGO stage in early stage (I and II) and advanced stage (III and IV). An advanced disease rate of 10% was assumed to be adequate according to the literature review.^{14,15}

Data were collected in accordance with privacy policies. SPSS version 22.0 for Windows (IBM Corp., Armonk, NY, USA) was used for further statistical analysis.

The present study was evaluated and approved by the Autonomic Research Ethics Committee called Research Ethics Committee in Aragón (CEICA) in November 9, 2016 with research project code PI16/0252. It was designed and conducted in accordance with applicable laws and regulations, including the patient informed consent and ethical principles contained in the Declaration of Helsinki.

For the descriptive analysis, the categorical variables were expressed with their frequencies and percentages. The parametric distribution of the HE4 marker was studied with the Kolmogorov-Smirnov test. The variables that did not follow a normal distribution were expressed with the median and interquartile range (IQR=p25-p75) and those that present a normal distribution were expressed in mean and standard deviation.

The Mann-Whitney *U* test was used for the analysis of dichotomous qualitative variables, and Kruskal-Wallis test was used for non-dichotomous qualitative variables. In all statistical tests, $P < 0.05$ was considered as the reference value of significance.

Receiver-operator characteristics (ROC) curves were designed to obtain the best HE4 cut-off values that presented a more favorable specificity for the detection of advanced disease and lymph node involvement. The efficiency of the test was analyzed depending on the cut-off points achieved, accepting only those that obtained at least specificity higher than 80% to obtain a low false-positive rate.

3 | RESULTS

A total of 126 patients were included in our study. The mean age of women at diagnosis was 65.1 years (standard deviation 10.72 years). The median of the preoperative HE4 marker variable was 78.95 pmol/L (IQR 53.97-103.02 pmol/L). Grade 3 was observed in 18 patients

(14%) and 12 cases were in advanced stage (10%). Pelvic or pelvic and paraaortic LDN was performed in 40% of the cases (17% only pelvic LDN and 23% both pelvic and para-aortic LDN). Lymph node metastasis was found in 6% of the patients ($n = 7$), with 3% of patients having pelvic metastases and 5% having paraaortic metastases. The demographic and histologic characteristics are shown in Table 1.

The preoperative value of HE4 marker was correlated with the prognostic factors, and a statistically significant association was found with lymph node metastasis ($P = 0.009$), advanced stage of the

disease ($P = 0.001$), histologic grade G3 ($P = 0.007$), deep myometrial invasion ($P = 0.001$), lymphovascular space invasion (LVSI) ($P = 0.001$), absence of endometrial hyperplasia with atypia in the surgical specimen ($P = 0.001$), tumor size >20 mm ($P = 0.001$), involvement of the uterine isthmus ($P = 0.003$), adnexa ($P = 0.006$), cervix ($P = 0.032$), and parametria ($P = 0.048$). The statistical analysis of the study is shown in Table 2.

ROC curves were drawn to define the optimal preoperative HE4 cut-off that is related to advance stage of disease (FIGO stage III-IV).

TABLE 1 Demographic and histologic characteristics

Parameter	Group	Total, N=126 ^a	Percentage
Parity	Nulliparous	27	21.40%
	One birth	27	21.40%
	Two or more births	72	57.20%
Hypertension		64	50.80%
Diabetes mellitus		30	23.80%
Dyslipidemia		50	39.70%
Menopausal status		114	90.50%
Obesity	BMI <25	55	43.70%
	BMI 25-40	57	45.20%
	BMI >40	14	11.10%
Tumor size	>20 mm	84	66.70%
	≤20 mm	42	33.30%
Histologic grade	High grade (G3)	18	14.30%
	Low grade (G1-G2)	108	85.70%
Myometrial invasion	Invasion of the serosa	0	0%
	Invasion >50%	44	34.90%
	Invasion <50%	61	48.40%
	No invasion	21	16.70%
Lymphovascular space invasion	Presence	12	9.50%
	Absence	114	90.50%
Hyperplasia with atypia	Presence	95	74.40%
	Absence	31	24.60%
FIGO stage	Advanced	12	9.50%
	Early	114	90.50%
Lymphatic node involvement	Presence	7	5.60%
	Absence	119	94.40%
Uterine isthmus involvement	Presence	13	10.30%
	Absence	113	89.70%
Adnexal involvement	Presence	5	4%
	Absence	121	96%
Uterine cervical involvement	Presence	8	6.30%
	Absence	118	93.70%
Parametrial involvement	Presence	3	2.40%
	Absence	123	97.60%
Vaginal, rectal or bladder involvement	Absence	126	100%

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by the square of height in meters), FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics.

^aThe results are shown in absolute numbers.

TABLE 2 Statistical analysis of the relationship of HE4 marker with prognostic factors

Parameter	Group	HE4 Median ^a	IQR (p25–p75)	P value ^b
Age, y	≥60	94.80	67.70–147.50	<0.001
	<60	51.40	41.50–70.85	
Tumor size, mm	>20	101	57.97–154.95	0.001
	≤20	58	47.52–82.82	
Histologic grade	High grade (G3)	127.15	79.45–219.67	0.007
	Low grade (G1-G2)	73.19	52.47–122.22	
Myometrial invasion	Invasion of the serosa			0.001
	Invasion >50%	122.55	72–186.80	
	Invasion <50%	72.70	55–106.05	
	No invasion	52.30	42.40–86	
Lymph-vascular space invasion	Presence	155.55	90.62–279.52	0.001
	Absence	74.50	52.82–122.07	
Hyperplasia with atypia	Presence	54	42.80–106.30	0.001
	Absence	85.30	57.20–142.50	
FIGO stage	Advanced	172.95	102.35–364.82	0.003
	Early	74.50	52.82–122.07	
Lymphatic node involvement	Presence	159.10	72–385.10	0.008
	Absence	78.40	53–123.10	
Uterine isthmus involvement	Presence	152	82.15–350.05	0.003
	Absence	75	53–122.50	
Adnexal involvement	Presence	186.80	121.30–561.50	0.022
	Absence	75.20	53.45–124.20	
Uterine cervical involvement	Presence	146.05	71–380.75	0.032
	Absence	76.80	53–126.22	
Parametrial involvement	Presence	206.10	85.80–206.10	0.048
	Absence	78.40	53.90–129	
Vaginal, rectal or bladder involvement	Absence	78.95	53.97–132.02	

Abbreviations: FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics; IQR, Interquartile range.

^aHE4 marker is measured in pmol/L.

^bStatistical significance $p < 0.05$.

The area under the curve was 0.835 (95% confidence interval [CI] 0.71–0.95, $P = 0.001$) (Fig. 1).

Patients with lymph node metastases, showed an area under the curve of 0.795 (95% CI 0.61–0.97, $P = 0.009$) (Fig. 2).

A common cut-off of was selected for both ROC curves that had a minimum specificity of 80%. This common cut-off was 156.4 pmol/L, which significantly classified patients according to their advanced stage of disease with specificity 89.5% and negative predictive value (NPV) 96.2%. The test accuracy for this value was 87.3%.

In addition, the cut-off point 156.4 pmol/L significantly classified patients according to lymph node involvement, with specificity 87.4%, and NPV 98.1%. The test accuracy for this value regarding lymphatic metastasis is 86.5%. Table 3 shows a comparison of the study for a cut-off HE4 value of 156.4 pmol/L.

4 | DISCUSSION

Our study demonstrates that high preoperative values of HE4, especially higher than 156.4 pmol/L, are associated with an advanced stage of disease in endometrioid endometrial cancer. In addition, an association between HE4 and histologic prognostic factors has been demonstrated in those patients.

Recent publications suggest that HE4 has potential prognostic value in endometrial cancer, as well as a significant relationship with some clinical and histologic factors of poor prognosis, but the results are heterogeneous. In 2011, Bignotti et al.¹⁶ studied for the first time the relationship between HE4 and the clinico-pathologic features in 138 patients with endometrial cancer and found out that HE4 serum levels were significantly associated with several variables of poor prognosis, including advanced FIGO stage and lymph node invasion.¹⁶

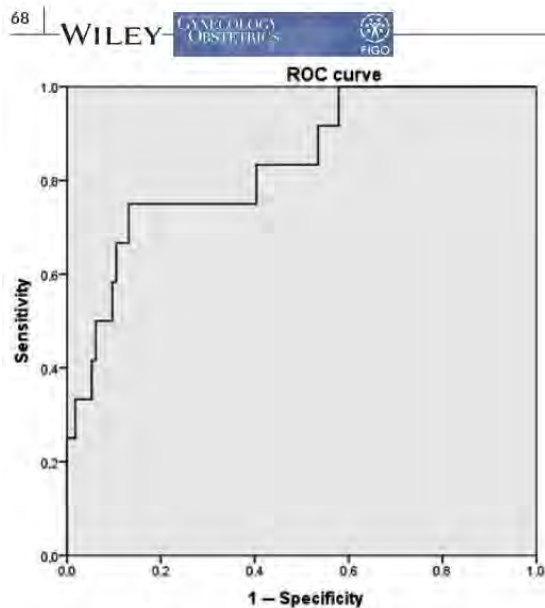


FIGURE 1 Receiver-operator characteristics curve of HE4 values and advanced disease.

Other studies have demonstrated, in most cases, a significant correlation between high levels of HE4 and myometrial invasion >50%, high tumor grade and advanced FIGO stage. However, there is no homogeneity of results regarding node involvement, LVSJ or histologic subtype.^{10-12,16-20}

FIGO stage and lymph node involvement are the most important prognostic factors of endometrial cancer, being correlated with

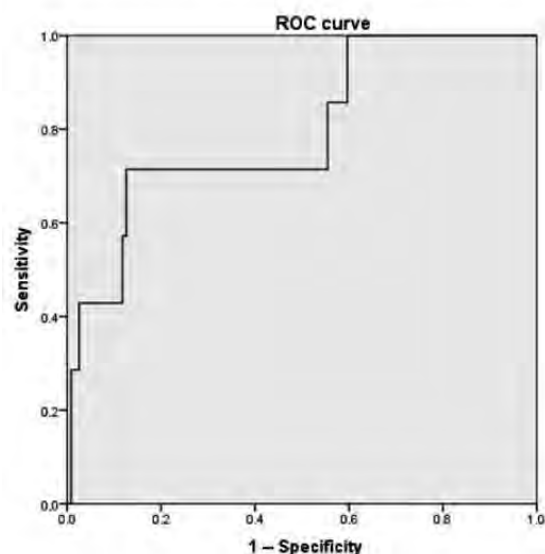


FIGURE 2 Receiver-operator characteristics curve of HE4 values and lymph node involvement.

TABLE 3 Comparison of study parameters related to advanced disease and lymphatic metastasis for a cut-off HE4 value of 156.4 pmol/L

Parameter	Advanced disease	Lymphatic metastasis
Sensitivity	66.7% (95% CI 39.1%–86.2%)	71.4% (95% CI 35.9%–91.8%)
Specificity	89.5% (95% CI 82.5%–93.9%)	87.4% (95% CI 80.2%–92.2%)
PPV	40% (95% CI 21.9%–61.3%)	25% (95% CI 11.2%–46.9%)
NPV	96.2% (95% CI 90.7%–98.5%)	98.1% (95% CI 93.4%–99.5%)
Test accuracy	87.3% (95% CI 80.4%–92%)	86.5% (95% CI 79.5–91.4%)

Abbreviations: CI, confidence interval; NPV, negative predictive value; PPV positive predictive value.

lower survival.² Correlation between preoperative HE4 levels and the FIGO stage has been confirmed in the most recent literature; however, there is no homogeneity in the designs of the studies that prove this correlation.

The majority of studies analyze the differences between early (I-II) and advanced (III-IV) stages; however, some authors make alternative comparisons.^{10,11,16,18} Zanotti et al.²¹ and Stiekema et al.²⁰ found significant differences between stage I and the other stages (II-IV). Other authors find statistically significant differences between stages IA and IB, between I and II, and between II and IV.¹² As an exception, the study by Mutz-Dehbalajie et al.¹⁷ found no relationship between the preoperative HE4 level and the FIGO stage ($P = 0.485$).

Most studies show a low rate of advanced-stage patients; however, this rate is very variable between studies.¹⁸ Therefore, the results when analyzing the possible association between the HE4 marker and the stage are heterogeneous and difficult to compare.

In the present study, statistically significant differences are found between stages I-II and III-IV. The rate of advanced-stage patients (III and IV) is 12%, which is within the average of the published studies.

The study of lymph node involvement and its relationship with preoperative HE4 is a current issue; however, the results in the literature are conflicting. In our study, we found a significant increase of HE4 marker in patients with node metastasis and these results are consistent with previously published studies.^{10-12,16,22}

However, not all the studies found this statistical significance.^{14,17,20} Some of the authors who have studied this discrepancy believe that it is due to the limited number of cases with nodal involvement (because the majority are histologic subtypes with better prognosis and low rates of nodal spreading at the time of diagnosis²³) and, second, the low percentage of LDN performed in the studied sample.^{11,20}

Deep myometrial invasion is a parameter that guides the need to perform LDN in the apparent low-risk cases of endometrial cancer.² Its relationship with the preoperative value of HE4 marker has already been studied.^{10,11,16,19} In our study, a high value of HE4 marker

was significantly associated with deep myometrial invasion, which is consistent with the ability of the HE4 marker to predict nodal metastasis.

As reported in the PORTEC 1–2 trials,²⁴ LVSI appears to be a risk factor for nodal recurrence and distant metastasis in endometrial carcinoma. A small number of studies show a significant association between the presence of LVSI and an increase in HE4 marker.^{11,16,20} These results, although limited, are congruent with those obtained in our study.

The study of the endometrioid subtype in isolation has already been studied in the literature, but not in depth. Moore et al.,¹⁴ in 2011, selected 96 patients with endometrioid subtype, but, unlike our results, they found no significant difference between nodal invasion, LVSI, nor extrauterine involvement. Also, in 2016, Dobrzycka et al.¹⁵ studied HE4 marker correlation for the prediction of lymphatic involvement in endometrioid subtypes in 78 patients.

The present study is, to date, the most extensive research that specifically analyzes the endometrioid subtype and the relationship of its prognostic factors with HE4 marker.

Due to the limitations and paucity of studies, a preoperative HE4 cut-off value for endometrial cancer that differentiates cases according to prognosis has not been recognized. Some authors have studied it to classify patients according to their nodal involvement. Wang et al.,¹⁰ in their study of 258 patients in 2017, obtained an HE4 cut-off of 72.9 pmol/L with sensitivity 82.4%, specificity 52.3%, positive predictive value 10.9% and NPV 97.7%. Abbink et al.¹¹ proposed a much higher value (130 pmol/L) as a prediction of lymphatic involvement with sensitivity 65% and specificity 79%.

The remaining authors who have studied the cut-off point for lymph node involvement obtained similar results to those of Wang et al.: namely, 79 pmol/L¹⁵ and 78 pmol/L.²⁵ However, Li et al.²² obtained a cut-off point of 132 pmol/L (similar to Abbink et al.¹¹), which predicted that patients with a preoperative HE4 level above that value had a 4.25 times higher risk of node metastasis.²²

In the present study, the HE4 cut-off value of 156.4 pmol/L was accurate in differentiating cases of advanced stage and/or nodal involvement in patients with endometrioid subtype of endometrial cancer (with 98.1% and 96.2% NPV, respectively).

When analyzing the suitability of this cut-off value, two patients who were classified in the <156.4 pmol/L group had lymph node involvement (1.58%), and two women had advanced disease (1.58%). Of these women, one (HE4 marker of 67.4 pmol/L) presented endometrial intraepithelial serous carcinoma in the surgical specimen, whereas the other three patients would be considered false negatives.

As strengths we can highlight this is a pilot study with one of the largest samples of women with endometrioid subtype of endometrial carcinoma in the literature to study the HE4 marker. In addition, HE4 is a novel tumor marker that may improve the current management of patients with endometrial cancer.

The main limitation is that not all patients had LDN performed, therefore some cases of lymph node metastasis may be missed.

In addition, the sample allows us to obtain preliminary results, but not to draw strong conclusions so as to make clinical decisions. A larger sample size would lead to more accurate data, which may be used in daily clinical practice. The HE4 cut-off point (156.4 pmol/L) obtained should be interpreted with caution and as a preliminary result that needs to be optimized for use in clinical decision making.

As a line of future research, it would be interesting to investigate the ability of HE4 to predict lymph node metastasis to guide the surgical procedure and so select patients who are candidates or not for LDN.

CONFLICTS OF INTEREST

All authors have no conflicts of interest.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

AER is one of the study designers, has participated in the elaboration and writing of the article, and is the current corresponding author. PJCM has been responsible for supervising the methodology, formal analysis of the data, and critical revision of the manuscript. MCE and IAC have participated in the analysis and interpretation of the data, and the manuscript writing. TCG has carried out data collection and analysis, literature review, and manuscript writing. LBM is one of the study designers, has participated in the conceptualization and writing of the manuscript and in its critical revision.

ORCID

Andrea Espiau Romera  <https://orcid.org/0000-0002-1742-5617>
 Pluvio Jesús Coronado Martín  <https://orcid.org/0000-0003-0357-2015>
 Marta Chóliz Ezquerro  <https://orcid.org/0000-0002-8921-0682>
 Tatiana Cuesta Guardiola  <https://orcid.org/0000-0002-1060-9050>
 Ignacio Adiego Calvo  <https://orcid.org/0000-0001-7184-2529>
 Laura Baquedano Mainar  <https://orcid.org/0000-0003-2047-8995>

REFERENCES

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394–424.
2. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(1):2–30.
3. Kirchoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors1. *Biol Reprod*. 1991;45(2):350–357.
4. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the risk of ovarian malignancy algorithm. *Br J Cancer*. 2011;104:863–870.
5. Coronado PJ, Fasero M, Baquedano L, et al. Impact of the lymphadenectomy in high-risk histologic types of endometrial cancer: a matched-pair study. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(4):703–712.
6. ASTEC study group, Kitchener H, Swart AMC, Qian Q, Amos C, Parmar MKB. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. *Lancet*. 2009;373(9658):125–136.

7. Kim HS, Suh DH, Kim M-K, Chung HH, Park NH, Song YS. Systematic lymphadenectomy for survival in patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(5):405-412.
8. Abdelazim IA, Abu-Faza M, Zhurabekova G, et al. Sentinel lymph nodes in endometrial cancer update 2018. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2019;8(3):94-100.
9. Espiau Romera A, Cuesta Guardiola T, Benito Vielba M, De Bonrostro TC, Coronado Martín PJ, Baquedano ML. HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149(3):265-268.
10. Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, Xue F. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 2017;136(1):58-63.
11. Abbink K, Zusterzeel PLM, Geurts-Moespot AJ, et al. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biol*. 2018;40(2):1-10.
12. Angioli R, Plotti F, Capriglione S, et al. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biol*. 2013;34(1):571-576.
13. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, et al. Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumor Biol*. 2015;36(6):4151-4156.
14. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer*. 2011;21(7):1185-1190.
15. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kinalski M, Terlikowski SJ. Utility of HE4 to identify patients with endometrioid endometrial cancer who may require lymphadenectomy. *Adv Med Sci*. 2016;61(1):23-27.
16. Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, et al. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1418-1425.
17. Mutz-Dehbalae I, Egle D, Fessler S, et al. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012;126(2):186-191.
18. Saarelainen SK, Peltonen N, Lehtimäki T, Perheentupa A, Vuento MH, Mäenpää JU. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209(2):142.e1-142.e6.
19. Benati M, Montagnana M, Danese E, et al. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(1):1-5.
20. Stiekema A, Lok C, Korse CM, et al. Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer. *Virchows Arch*. 2017;470(6):655-664.
21. Zanotti L, Bignotti E, Calza S, et al. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clin Chem Lab Med*. 2012;50(12):2189-2198.
22. Li Y, Cong P, Wang P, Peng C, Liu M, Sun G. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(4):1007-1013.
23. Angioli R, Miranda A, Aloisi A, et al. A critical review on HE4 performance in endometrial cancer: where are we now? *Tumor Biol*. 2014;35(2):881-887.
24. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, et al. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer – a pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(13):1742-1750.
25. Prueksaritanond N, Cheanpracha P, Yanaranop M. Association of serum HE4 with primary tumor diameter and depth of myometrial invasion in endometrial cancer patients at Rajavithi Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17(3):1489-1492.

How to cite this article: Espiau Romera A, Coronado Martín PJ, Chóliz Ezquerro M, Cuesta Guardiola T, Adiego Calvo I, Baquedano Mainar L. Value of preoperative HE4 as predictor of advanced disease in endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Obstet*. 2021;153:64–70. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13473>

Anexo 3. Artículo HE4 in endometrioid and non-endometrioid subtype of endometrial cancer does not mean the same

EJGO European Journal of
Gynaecological Oncology

Original Research

HE4 in endometrioid and non-endometrioid subtype of endometrial cancer does not mean the same

Laura Baquedano Mainar¹, Andrea Espiau Romera¹, Pluvio Jesús Coronado Martín²

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Miguel Servet University Hospital, P^o Isabel la Católica 1-3, 50009, Zaragoza, Spain

²Women's Health Institute, Hospital Clínico San Carlos, IdISSC, Complutense University of Madrid, C/Prof Martín Lagos s/n, 28040, Madrid, Spain

Summary

Objective: To study the association between the preoperative value of serum HE4 marker and poor histological prognostic factors depending on the subtype of endometrial cancer (EC): endometrioid and non-endometrioid tumors. **Methods:** Prospective and multicenter cohort study including patients with EC in Miguel Servet University Hospital of Zaragoza (Spain) and Hospital Clínico San Carlos of Madrid (Spain) from January 2017 to March 2020. Preoperative serum levels of HE4 were analyzed by clinical and pathological characteristics. **Results:** Overall, 190 patients were included. Of them, 158 were subtype I of EC and 32 were subtype II tumors. In endometrioid EC, a statistically significant association was found between the preoperative HE4 value and tumor size ($p < 0.001$), deep myometrial invasion ($p = 0.001$), lymphovascular space invasion (LVSI) ($p = 0.002$), cervical ($p = 0.001$), adnexal ($p = 0.023$), isthmus ($p < 0.001$) and parametrial involvement ($p = 0.012$), lymph node metastasis ($p = 0.025$) and FIGO stage ($p < 0.001$). On the contrary, no histological factors showed statistical association except LVSI ($p = 0.025$) in the non-endometrioid subtype. **Conclusions:** The preoperative value of HE4 is related differently with several established prognostic factors for EC according to the histological type of tumor. These results could be relevant in order to standardize a prognostic value of HE4 in EC.

Key words: HE4; Endometrioid endometrial cancer; Serous endometrial cancer; Clear cells endometrial cancer.

Introduction

Endometrial cancer (EC) is the most common gynecological malignancy in developed countries and its incidence is increasing year-by-year [1].

The endometrioid subtype, also known as subtype I, is the most common and is the best prognostic subtype, as it is usually diagnosed at an early stage, low grade and with superficial myometrial invasion. The non-endometrioid subtype, or subtype II, includes especially uterine serous cancer (USC) and clear-cell carcinoma (CCC). These subtypes show a more aggressive development and they are associated with a higher risk of recurrence, and despite its low prevalence, they account for the majority of deaths related to uterine cancer [2, 3].

HE4 is a recent application tumor marker, described by first time in 1991 by Kirchoff *et al.* whose utility has been demonstrated in the diagnosis and monitoring of ovarian cancer with the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) [4]. However, there is increasing evidence of its possible application in EC. Currently, there is no consensus on the possible application of HE4 as a preoperative marker for EC. However, there seems to be a correlation between EC prognostic factors and preoperative HE4 levels [5].

The aim of the present study is to explore if the HE4 marker is related to histological prognostic factors of EC by histologic subtype.

Methods

We conducted a prospective and multicenter study in a cohort of patients diagnosed of EC at two medical centers in Spain: "Hospital Universitario Miguel Servet" in Zaragoza and "Hospital Clínico San Carlos" in Madrid, from January 1st, 2017 to March 1st, 2020. In both Centers EC is managed following the same clinical guidelines and protocols.

In the period under review, 208 patients diagnosed and treated of EC had a preoperative determination in serum of HE4. Blood samples were collected within 2 weeks before planned surgery. Serum was stored at -80°C until analysis in routine clinical laboratory of both hospitals. This study used the serum HE4 electrochemiluminescent kits Cobas e411 (Roche Diagnostics®). Women with pleural effusion, hepatic failure or renal insufficiency were excluded due to possible interference with HE4 values. Patients diagnosed with other histological subtypes, synchronous or metachronous tumors or who had received neoadjuvant treatments were also excluded.

In all cases, HE4 was assessed in serum preoperatively. All patients underwent hysterectomy and salpingoophorectomy. Pelvic, or pelvic and para-aortic lymphadenectomy (LDN) was performed following guidelines of the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics and the European Society of Gynecological Oncology [6, 7]. LDN was performed in all subtype II cases.

We carried out two comparative groups based on the

classic cancer classification: subtype I included endometrioid subtype and subtype II included USC and CCC. We studied the possible relationship of the preoperative HE4 value depending on this classification.

All postoperative specimens were studied by at least two pathologists specialized in oncological gynecology and when controversy existed, a third pathologist reviewed the surgical sample. Patients were classified according to histological FIGO grade in low-moderate grade (G1-G2) and high grade (G3), and according to FIGO stage in early stage (I and II) and advanced stage (III and IV). The histotype was reviewed by at least two gynecological pathologists using current World Health Organization criteria [8].

The present study was approved by the Research Ethics Committee in Aragón (CEICA), with the study reference code PI16/0252. All patients gave written informed consent. The study was conducted in accordance with applicable laws and regulations, including the ethical principles contained in the Declaration of Helsinki.

Statistical analysis

Data was collected in accordance to privacy policies. Statistics Process Social Sciences (SPSS) 22.0 for Windows (Copyright© Inc., 2013) was used for further statistical analysis.

For the descriptive analysis the categorical variables were expressed with their frequencies and percentages. The parametric distribution of the HE4 marker was studied with the Kolmogorov-Smirnov test. The variables that did not follow a normal distribution were expressed with the median and interquartile range (IQR) and those that present a normal distribution were expressed in mean and standard deviation (SD).

U Mann-Whitney test was used for the analysis of dichotomous qualitative variables, and Kruskal-Wallis test for non-dichotomous qualitative ones. In all statistical tests, $p < 0.05$ was considered as the reference value of significance.

Results

We included 190 patients with subtype I EC ($n = 158$) and subtype II tumors ($n = 32$). The mean age of women at diagnosis was 64.8 years (SD 10.4) for subtype I and 69.1 (SD 11.6) years for subtype II. The median of the preoperative HE4 marker variable was 72.7 pmol/L (IQR 68.6 pmol/L) and 85.1 pmol/L (IQR 60), respectively, with no statistical differences between the groups ($p = 0.340$). LDN was performed in 59 patients (62.7%) with endometrioid EC and 28 patients (87.5%) with USC or CCC. The reasons for not performing LDN in these cases were advanced age and coexistence of severe medical comorbidities that significantly increased the surgical risk. The demographic and histological characteristics depending on the subtype of EC are shown in Table 1.

We performed an analysis to study the relationship between HE4 preoperative value and the histological risks

factors for EC. In endometrioid EC group, the preoperative value of HE4 marker was associated with all studied histological prognostic factors, finding a statistically significant association with all of them. However, in subtype II g, only lymphovascular space invasion (LVSI) was significantly associated with the preoperative HE4 value ($p = 0.025$). The rest of the studied histological factors did not show a statistically significant association with the preoperative HE4 value in this group. This data is shown in Table 2.

Discussion

In our sample, the preoperative value of HE4 in subtype I of EC was correlated with all studied histological prognostic factors: a higher HE4 marker value was associated with poor histological prognostic factors. However, in subtype II of EC, preoperative HE4 value only showed statistical association with LVSI. Thus, we think that the HE4 serum levels must be interpreted differently for endometrioid and non-endometrioid EC.

The classic dualistic classification proposed by Bokhman in 1983 is still in use today [9]. Following this classification, there are two different histological types of endometrial tumors, with different behavior and prognosis. Histological features are also different between them. Thus, type II tumors can have an aggressive behavior without being associated with other histological classic factors of poor prognosis. Conversely, this is not the case in subtype I, in which histological factors are usually correlated especially in well or moderately differentiated tumors [3, 10].

The significance of the HE4 marker in EC has been less studied than in other types of tumors such as ovarian cancer [4, 11-13]. There are few studies that analyze the relationship of serum HE4 marker with histological risk factors, and their results are heterogeneous. They do not usually take into account the differences in behavior of both tumors reported by the dualistic classification. To date, this is the first study comparing the significance of preoperative HE4 in EC based on the histological subtype.

Bignotti *et al.* studied the relationship between HE4 and the clinic-pathological features in 138 patients with EC and found out that HE4 serum levels were significantly associated with several variables of poor prognosis: myometrial invasion, LVSI, cervical and adnexal involvement, lymph node status and FIGO stage. There was no difference in HE4 value between the endometrioid ($n = 109$) and non-endometrioid subtype ($n = 29$) groups. The authors demonstrated for the first time that high HE4 preoperative levels may identify patients harboring a more aggressive EC phenotype [14]. One year later, Zanotti *et al.* reached a very similar conclusion, but only 15 cases of serous carcinoma and clear cells were included in their study [15]. None of them studied whether the association showed between HE4 and histological factors was different when the analysis was performed taking into account the histological EC subtype.

Table 1. — Demographic and histological features in endometrioid and non-endometrioid EC groups.

		Endometrioid n (%)	Non-endometrioid n (%)
Parity	Nulliparous	35 (22.2)	8 (25)
	< 3 birth	89 (56.3)	14 (43.7)
	≥ 3 births	34 (21.5)	10 (31.3)
Arterial hypertension		87 (55.1)	13 (40.6)
Diabetes Mellitus		33 (20.9)	5 (15.6)
Menopausal status		139 (88)	30 (93.8)
Obesity	BMI* < 25	63 (39.9)	12 (37.5)
	BMI* 25-40	77 (48.7)	20 (62.5)
	BMI* > 40	18 (11.4)	0
Tumor size	< 20 mm	55 (34.8)	10 (31.2)
	≥ 20 mm	103 (65.2)	22 (68.8)
Histological grade	High grade (G3)	23 (14.6)	32 (100)
	Low grade (G1-G2)	135 (85.4)	0
Myometrial invasion	No invasion	27 (17.1)	4 (12.5)
	Invasion < 50 %	82 (51.9)	14 (43.8)
Lymph-vascular space invasion	Invasion > 50%	49 (31.1)	14 (43.8)
	Presence	13 (8.2)	11 (34.4)
Histological subtype	Absence	145 (9.2)	21 (65.6)
	Endometrioid	158 (100)	0
FIGO stage	Serous	0	27 (84.4)
	Clear cell	0	5 (15.6)
Lymphatic node involvement	I-II	144 (91.1)	18 (56.3)
	III-IV	14 (8.9)	14 (43.7)
Uterine isthmus involvement	Presence	8 (5.3)	10 (31.2)
	Absence	150 (94.7)	22 (68.8)
Adnexal involvement	Presence	19 (12)	4 (12.5)
	Absence	139 (88)	28 (87.5)
Uterine cervical involvement	Presence	6 (3.8)	5 (15.6)
	Absence	152 (96.2)	27 (84.4)
Parametrial involvement	Presence	11 (7)	5 (15.6)
	Absence	147 (93)	27 (84.4)
	Presence	4 (2.5)	4 (12.5)
	Absence	154 (97.5)	28 (87.5)

* BMI (Body Mass Index).

Other subsequent studies have reviewed the correlation between HE4 and several histological prognostic factors [16-20]. One of the most important is the study by Wang *et al.* which included 258 patients. A correlation of the marker with histological factors of poor prognosis was observed again. However, in this notable study, the histological type of tumors was not reported [16]. Other studies included exclusively endometrioid tumors showing the prognostic significance of HE4 value in this group [17, 18].

In our study, there were no significant differences in the HE4 value based on the histological subtype. This result is consistent with other previous studies [14, 15, 19, 21] and implies that its preoperative absolute value is not an accurate tool to differentiate the histological type of the tumor. These do not negate our finding that the HE4 value must be interpreted differently between the two classic types of EC.

The correlation between preoperative HE4 levels and the FIGO stage has been studied in the literature. The majority of studies analyze the differences between early (I-II) and advanced (III-IV) stages, however, some authors make alternative comparisons [14, 16, 22]. Therefore, the results when analyzing the possible association between the HE4 marker and the stage are heterogeneous and difficult to compare.

Li *et al.* studied the risk factors of node metastasis from the clinicopathological characteristics and preoperative laboratory results of 393 patients surgically staged with EC [23]. The majority (84.2%) was subtype I of EC. Higher preoperative levels of serum HE4 (OR 4.25, 95% CI 1.65-10.94, $p = 0.003$), and non-endometrioid histology (OR 16.64, 95% CI 5.96-46.47, $p < 0.001$) were independent risks factors for pelvic lymphatic metastasis in EC. The au-

Table 2. — Statistical analysis of the relationship of HE4 marker with prognostic factors in endometrioid and non-endometrioid EC groups.

		Endometrioid HE4 Median (IQR)*	<i>p</i> value	Non-endometrioid HE4 Median (IQR)*	<i>p</i> value
Tumor size	< 20 mm	55.5 (35.6)	< 0.001	57.9 (55.6)	0.096
	≥ 20 mm	86.4 (80.6)		97.1 (96.9)	
Myometrial invasion	No invasion	45.3 (16)	< 0.001	81.6 (47.5)	0.508
	Invasion < 50 %	69 (50.9)		65.6 (56.8)	
	Invasion > 50%	105.3 (98.1)		95.3 (99.5)	
Lymph-vascular space invasion	Presence	152 (183.9)	0.002	115.4 (117.7)	0.025
	Absence	68.5 (57.3)		76.1 (42.6)	
FIGO stage	I-II	69 (57.5)	< 0.001	61.3 (54.1)	0.071
	III-IV	119.4 (253.4)		98 (325.2)	
Lymphatic node involvement	Presence	144.1 (296.3)	0.025	102.5 (76.3)	0.114
	Absence	70 (59.6)		75.1 (50.7)	
Uterine isthmus involvement	Presence	148.3 (240)	< 0.001	77 (50.5)	0.345
	Absence	68.5 (53.2)		130 (265.5)	
Adnexal involvement	Presence	105.9 (388.8)	0.023	88.1 (53.5)	0.749
	Absence	70.6 (60.8)		75.1 (203.4)	
Uterine cervical involvement	Presence	148.3 (287.7)	0.001	79.6 (50.6)	0.579
	Absence	69.5 (56.8)		150 (117.9)	
Parametrial involvement	Presence	210.6 (733.2)	0.012	77 (51)	0.305
	Absence	71.3 (62.6)		101.7 (243.2)	

*IQR: interquartile range.

thors proposed a cut-off point for all cases of EC (≥ 132 pmol/L) with a high sensitivity for the detection of lymphatic metastases. But no distinction was made based on the histological EC subtype, despite being independent factors in the statistical analysis. As we have shown in our study, the preoperative HE4 value does not have the same clinical significance in subtype I and II of EC. Therefore, we think that it might be more appropriate to propose a different cut-off point for each subtype.

LVSI is considered one of the first steps of metastatic spread in EC, and it is an important prognostic factor of recurrence and survival [24]. In the last European consensus conference on EC, LVSI was agreed to be an important risk factor that can be utilized to define new risk groups and guide adjuvant therapy use. However, this is only applicable to well or moderately differentiated tumors, not to high grade EC [25]. A small number of studies show a significant association between the presence of LVSI and HE4 marker increase [14, 26, 27]. Curiously, in our study it was the only histological factor related to HE4 in both types of tumors. Currently, this finding does not seem to have an impact on clinical management in this subgroup, because all cases are high grade tumors. Further studies are needed to investigate whether higher HE4 value might be useful to differentiate a more aggressive subgroup within type II of EC.

Two recent meta-analysis studied the value of HE4 marker in the diagnosis and prognosis of EC [28, 29]. In the

first one, 6 studies with a total of 781 patients with EC were included, but with a limited number of non-endometrioid cases. The results suggested that expression of HE4 was associated with a worse prognosis in patients with EC. In the second, the authors suggested that serum HE4 is generally an accurate tool in EC diagnosis, but with differences depending on the histological type.

Therefore, it has been shown that the value of the preoperative HE4 marker has an important prognostic significance in EC. However, it is not verified if it has the same meaning depending on the type of tumor. Based on our results, we believe that there are important differences in the association of HE4 with well-established histological risk factors for EC according to the histological type.

Our main limitation is the sample size of subtype II, only 28 cases. This implies that at the moment these results should be taken with caution. The authors assume that perhaps a larger sample in this group could draw different conclusions. More studies with a larger sample are needed to verify these findings and to establish if a different cut-off point associated to prognostic value is necessary depending on the type of tumor.

Conclusions

Preoperative value of HE4 is related differently to histological prognostic factors for EC depending on the histological type of tumor. While in endometrioid subtype, higher HE4 preoperative value is related to multiple histological

factors of poor prognosis, in non-endometrioid subtype, it is only related to LVSI. These results can be very relevant/significant in order to standardize the prognostic value of HE4 in EC, which probably is different depending on the histological subtype. Further studies with a larger sample, especially with more non-endometrioid subtype cases, are needed to verify these findings.

Authors' contributions

LBM has elaborated the research project. LBM and AER have designed the study and database. They have participated on the elaboration of the article. PJCM has been responsible for supervising the methodology. LBM, AER and PJCM have contributed to data collection. All authors contributed to editorial changes in the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

Thanks to the Department of Pathological Anatomy of the Miguel Servet University Hospital.

Conflict of Interest

The authors declare no competing interests.

Submitted: June 8, 2020

Accepted: Aug 31, 2020

Published: December 15, 2020

References

- [1] Endometrial Cancer NCI cancer statistics. Available at: <http://www.cancer.gov/types/uterine>.
- [2] Felix A.S., Yang H.P., Bell D.W., Sherman M.E.: "Epidemiology of endometrial carcinoma: etiologic importance of hormonal and metabolic influences". *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, 294, 3-46.
- [3] Baquedano L., Castán S., Ruiz-Conde M.A., Martínez-Maestre M.A., Júdez D., Coronado P.J.: "Prognostic factors in high-grade endometrial cancer: does subtype matter?" *Eur. J. Gynaecol. Oncol.*, 2019, 40, 254-261.
- [4] Lee Y., Kim Y., Kang J., Nam S., Kim D., Kim Y.: "Comparison of risk of ovarian malignancy algorithm and cancer antigen 125 to discriminate between benign ovarian tumor and early-stage ovarian cancer according to imaging tumor subtypes". *Oncol. Lett.*, 2020, 20, 931-938.
- [5] Espiau Romera A., Cuesta Guardiola T., Benito Vielba M., De Bonrostro Torralba C., Coronado Martín P.J., Baquedano Mainar L.: "HE4 tumor marker as a predictive factor for lymphatic metastasis in endometrial cancer". *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2020, 149, 265-268.
- [6] Oncogüía SEGO. Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero. 2016. (In Spanish)
- [7] Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., et al.: "ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer". *Int. J. Gynecol. Cancer*; 2016, 26, 2-30.
- [8] Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO classification of tumours of female reproductive organs. WHO classification of tumours. 4th Edition, Volume 6. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2014.
- [9] Bokhman J.V.: "Two pathogenetic types of endometrial carcinoma". *Gynecol. Oncol.*, 1983, 15, 10-17.
- [10] Ayeñi T.A., Bakkum-Gamez J.N., Mariani A., McGree M.E., Weaver A.L., Haddock M.G., et al.: "Comparative outcomes assessment of uterine grade 3 endometrioid, serous, and clear cell carcinomas". *Gynecol. Oncol.*, 2013, 129, 478-485.
- [11] Simmons A.R., Baggerly K., Bast R.C.: "The emerging role of HE4 in the evaluation of epithelial ovarian and endometrial carcinomas". *Oncology (Williston Park, N.Y.)*, 2013, 27, 548-556.
- [12] Lu R., Sun X., Xiao R., Zhou L., Gao X., Guo L.: "Human epididymis protein 4 (HE4) plays a key role in ovarian cancer cell adhesion and motility". *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, 419, 274-280.
- [13] Moore R.G., McMeekin D.S., Brown A.K., DiSilvestro P., Miller M.C., Allard W.J., et al.: "A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass". *Gynecol. Oncol.*, 2009, 112, 40-46.
- [14] Bignotti E., Ragnoli M., Zanotti L., Calza S., Falchetti M., Lonardi S., et al.: "Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients". *Br. J. Cancer*, 2011, 104, 1418-1425.
- [15] Zanotti L., Bignotti E., Calza S., Bandiera E., Ruggeri G., Galli C., et al.: "Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome". *Chin. Chem. Lab. Med.*, 2012, 50, 2189-2198.
- [16] Wang Y., Han C., Teng F., Bai Z., Tian W., Xue F.: "Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer". *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 2017, 136, 58-63.
- [17] Moore R.G., Brown A.K., Miller M.C., Badgwell D., Lu Z., Allard W.J., et al.: "Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus". *Gynecol. Oncol.*, 2008, 110, 196-201.
- [18] Moore R.G., Miller C.M., Brown A.K., Robison K., Steinhoff M., Lambert-Messerlian G.: "Utility of tumor marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus". *Int. J. Gynecol. Cancer*; 2011, 21, 1185-1190.
- [19] Kalogera E., Scholler N., Powless C., Weaver A., Drapkin R., Li J., et al.: "Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer". *Gynecol. Oncol.*, 2012, 124, 270-275.
- [20] Bie Y., Zhang Z.: "Diagnostic value of serum HE4 in endometrial cancer: a meta-analysis". *World J. Surg. Oncol.*, 2014, 12, 169.
- [21] Mutz-Dehbalala I., Egle D., Fessler S., Hubalek M., Fiegl H., Marth C., et al.: "HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients". *Gynecol. Oncol.*, 2012, 126, 186-191.
- [22] Saarelainen S.K., Peltonen N., Lehtimäki T., Perheentupa A., Vuento M.H., Mäenpää J.U.: "Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma". *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 2013, 209, 142.e1-142.e6.
- [23] Li Y., Cong P., Wang P., Peng C., Liu M., Sun G.: "Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer". *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2019, 300, 1007-1013.
- [24] Bosse T., Peters E.E.M., Creutzberg C.L., Jürgenliemk-Schulz I.M., Jobsen J.J., Mens J.W.M., et al.: "Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials". *Eur. J. Cancer*; 2015, 51, 1742-1750.
- [25] Colombo N., Creutzberg C., Amant F., Bosse T., González-Martín A., Ledermann J., et al.: "ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up". *Radiother. Oncol.*, 2015, 117, 559-581.
- [26] Abbink K., Zusterzeel P.L., Geurts-Moespot A.J., Herwaarden A.E.V., Pijnenborg J.M., Sweep F.C., et al.: "HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients". *Tumour Biol.*, 2018, 40, 1010428318757103.
- [27] Stiekema A., Lok C., Korse C., van Driel W., van der Noort V., Kenter G., et al.: "Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer". *Virchows Arch.*, 2017, 470, 655-664.
- [28] Dai C., Zheng Y., Li Y., Tian T., Wang M., Xu P., et al.: "Prognostic values of HE4 expression in patients with cancer: a meta-analysis". *Cancer Manag Res.*, 2018, 10, 4491-4500.
- [29] Li J., Wang X., Qu W., Wang J., Jiang S.: "Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: a meta-analysis". *Clin. Chim. Acta*, 2019, 488, 215-220.

Corresponding Author:

LAURA BAQUEDANO MAINAR, M.D., Ph.D.
Department of Obstetrics and Gynecology, Miguel
Servet University Hospital, Pº Isabel la Católica 1-3,
50009, Zaragoza, Spain
e-mail: lbaquedanome@hotmail.com;
lbaquedano@salud.aragon.es

Anexo 4. Artículo *HE4 Marker in Endometrial Cancer: Reality or Fiction?*

American Journal of
Biomedical Science & Research

www.biomedgrid.com

ISSN: 2642-1747

Minireview

Copy Right@ Baquedano Mainar L

He4 Marker in Endometrial Cancer: Reality or Fiction?

Baquedano Mainar L*, Espiau Romera A, Alvarez Sarrado L, José Gutiérrez Y, Navarro Sierra J, and Ruiz Conde MA

Department of Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Spain

*Corresponding author: Baquedano Mainar L, Department of Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Spain.

To Cite This Article: Baquedano Mainar L. *He4 Marker in Endometrial Cancer: Reality or Fiction?*. *Am J Biomed Sci & Res.* 2019 - 6(1). *AJBSR*. MS.ID.000994. DOI: 10.34297/AJBSR.2019.05.000994.

Received: October 29, 2019; Published: November 05, 2019

Abstract

Purpose of the review: HE4 has been recently studied in endometrial cancer, but no conclusive results have been obtained. The role of the marker to differentiate between benign pathology and cancer and its relationship with factors of poor prognosis in endometrial cancer has been studied in this review.

Conclusions: Clinicians could use HE4 marker in women with endometrial cancer to help them in the preoperative decision-making process.

Keywords: Endometrial Neoplasms; HE4; tumor marker

Introduction

Endometrial cancer (EC) is the sixth cause of cancer in women in developed countries and the 2% of cancer deaths in woman [1]. Most cases of EC have good prognosis as they are usually diagnosed in early FIGO stage (80% in stage I). The survival rate in 5 years is about 80-85% [2] which decrease if metastasis or regional spreading appear (5 years survival of 68 and 17 % respectively) [3,4]. The most important poor prognosis factors in EC consist in [2] lymphatic node involvement, advanced FIGO stage (III-IV), myometrial invasion > 50%, high histological tumor grade (G3) and non-endometrioid histological subtype. Other bad prognosis factors are: age over 60 years, lymph-vascular space invasion (LVSI), tumor size over 2 cm, uterine isthmus or cervical involvement or extra-uterine spreading [2]. At present time no tumor marker is validated for being used in the management of patients with EC. Even though several markers have been studied with unsatisfying results. HE4 is a 25 kDa protein secreted in distal part of epididymis which was discovered in 1991 by Kirchoff [5]. It is an endogenous protease inhibitor detectable in the circulation, as it is a member of the whey-acidic-protein four-disulfide core domain family. High HE4 levels can be detected in vas deferens, salivary glands, respiratory system, mammary tissue and female genital tract [5].

In 1999 Schummer discovered that HE4 gene is overexpressed in ovarian cancer and, recently, it has been found out that HE4 plays a role on regulation and growth of ovarian and endometrial

tumors [5]. HE4 serum value can be disrupted by some factors like renal function, patient age, smoking habit and coexistence of certain tumors, as it has been told [5]. Thus, the normal ranges of this marker need to be defined among women of different ages, abnormal renal function and smoking habit [6]. The aim of this study is to review the current use of the preoperative HE4 tumor marker value in patients with EC.

Use of He4 in Endometrial Cancer Diagnosis

The role of the HE4 and others tumor markers to differentiate between benign endometrial pathology like hyperplasia and cancer has been studied [7] first studied the application of HE4 value in EC in 2008. A sensitivity (SEN) of 45.5% and specificity (SPE) of 95% was found to separate women with EC from healthy women. Some studies compare the accuracy of HE4 and CA 125 in the diagnosis of EC [8,9]. The reviewed papers show the superiority of HE4 for the diagnosis of EC [10] performed a meta-analysis of 12 papers where it was demonstrated that HE4 value (SEN 71%) performs better in the diagnosis of EC, compared to CA125 (SEN 35%) with no statistically differences in SPE. Huang et al. conducted a recent meta-analysis with 25 studies that analyzed the diagnosis value of HE4 and CA 125 together. They conclude that the combined detection of serum HE4 and CA125 is a highly accurate diagnostic tool for EC with a combined SEN and SPE for the diagnosis of 63% 90% respectively [4].



This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 License | *AJBSR*.MS.ID.000994

585

Use of He4 as a Prognostic Marker in Endometrial Cancer

A review of the literature was made to analyze the potential association with HE4 as a preoperative marker and some of the most important prognostic factors in EC. A significant correlation between advanced stage disease (III-IV) and higher HE4 levels was showed in several studies [11,12] Although there is little evidence to find a lineal correlation between HE4 serum marker and the FIGO stages, Abdalla et al [13] found a significant rise of HE4 in patients with stage III-IV vs I-II, IB vs IA, II-III vs I, IB to IIIC vs IA and IIIC vs IA to IIIB. This finding demonstrated that HE4 can be used for differentiated stages II-IV from IA stage. Some authors found that the serum level of HE4 in patients with deep myometrial invasion (>50%) was significantly higher than that in women with superficial myometrial invasion (<50%) [6,11].

A statistically significant difference of HE4 level was found between G1 FIGO grade tumors and G2-G3 ones, which have a higher value of preoperative HE4 [12,13]. However, some of the studies did not find this difference [11,14]. The correlation of the marker depending on the subtype EC (endometrioid vs non endometrioid) is not so clear yet. The PORTEC 1- 2 trials [15] pointed LVSI as a risk factor for regional nodal recurrence and for distant metastasis as has been said previously. Evidence in the correlation of HE4 and LVSI is still limited with a reduced number of studies that refer to the relationship between HE4 and LVSI [16] showing all of them a significant rise of HE4 in patients who present LVSI in surgical specimen. It seems that there may be a relationship between the preoperative HE4 value and the presence of positive lymph nodes at the time of diagnosis. Wang et al. [6] in a broad and significant study of 258 patients, studied the predictive values of HE4 in the detection of lymph node metastasis and obtained a sensitivity (SEN) of 82.4 %, specificity (SPE) of 52.3 %, which reflects a useful preoperative tool in the study of node involvement. A recent study of [17] shows the relationship between risk factors of EC and lymphatic node involvement. They studied 6 risk factors in EC (serum CA 125 > 27.6 U/mL, serum HE4 > 132 pmol/L, nonendometrioid histology, myometrial invasion > 50 %, positive peritoneal cytology and LVSI). All of them were independent risk factors for pelvic node affectation. The incidence of pelvic metastasis was 0.0% in the absence of the above 6 factors, while the incidence was 100% in the presence of more than four risk factors.

Conclusion

HE4, a novel preoperative serum marker, seems to be useful to diagnosis and manage EC and is related to the most important prognostic factors in EC (deep myometrial invasion, FIGO advanced stage, lymphatic involvement and FIGO tumor grade, among others). Further prospective studies are needed to validate HE4 as a preoperative prognostic tool and to apply this marker in the regular clinical practice.

References

1. Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME (2017) Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences; *Adv Exp Med Biol* 3-46.
2. Guía de Asistencia Práctica (2017) Oncoguía SEGO: Cáncer de Endometrio 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. *Prog Obs Ginecol* 60(3): 274-302.
3. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, et al. (2015) ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 117(3): 559-581.
4. Huang GQ, Xi YY, Zhang CJ, Jiang X (2019) Serum Human Epididymis Protein 4 Combined with Carbohydrate Antigen 125 for Endometrial Carcinoma Diagnosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Genet Test Mol Biomarkers* 23(8): 580-588.
5. Qu W, Gao Q, Chen H, Tang Z, Zhu X, et al. (2017) HE4-test of urine and body fluids for diagnosis of gynecologic cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 17(3): 239-244.
6. Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, et al. (2017) Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 136(1): 58-63.
7. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, et al. (2008) Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol* 110(2): 196-201.
8. Chen Y, Ren YL, Li N, Yi XF, Wang HY, et al. (2016) Serum human epididymis protein 4 vs. carbohydrate antigen 125 and their combination for endometrial cancer diagnosis: a meta-analysis *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 20(10):1974-1985.
9. Hu L, Du S, Guo W, Chen D, Li Y, et al. (2016) Comparison of Serum Human Epididymis Protein 4 and Carbohydrate Antigen 125 as markers in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 26(2): 331-340.
10. Li J, Wang X, Qu W, Wang J, Jiang SW, et al. (2019) Comparison of serum human epididymis protein 4 and CA125 on endometrial cancer detection: A meta-analysis. *Clin Chim Acta* 488: 215-220.
11. Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, Herwaarden AE van, Pijnenborg JM, et al. (2018) HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biol* 40(2):1-10.
12. Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Ricciardi R, Scaletta G, et al. (2015) Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumor Biol* 36(6): 4151-4156.
13. Omer B, Genc S, Takmaz O, Dirican A, Kusku-Kiraz Z, et al. (2013) The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients. *Tumour Biol* 34(5): 2645-2650.
14. Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, et al. (2011) Utility of Tumor Marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Int J Gynecol Cancer* 21(7): 1185-1190.
15. Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürgenliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, et al. (2015) Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *Eur J Cancer* 51(13):1742-1750.
16. Mutz-Dehbalae I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, et al. (2012) HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* 126(2):186-191.
17. Li Y, Cong P, Wang P, Peng C, Liu M, et al. (2019) Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Arch Gynecol Obstet* 300(4): 1007-10013.

Anexo 5. Artículo Preoperative HE4 tumor marker and prognostic factors in endometrial cancer: Review Article

Journal of Analytical Oncology, 2019, 8, 39-42

39

Preoperative HE4 Tumor Marker and Prognostic Factors in Endometrial Cancer: Review Article

A. Espiau Romera*, L. Baquedano Mainar, M.J. Puente Luján, R. Laborda Gotor, L. Ruiz Campo and M.A. Ruiz Conde

Department of Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

Abstract: *Purpose of the Review:* The aim of the review is to summarize the current evidence of HE4 tumor marker as a prognostic marker of endometrial cancer since it is a novel and not yet validated marker in the management of this neoplasm.

Recent Findings: HE4 has been studied as a preoperative prognosis marker and the result is encouraging as it is statistically related to unfavorable prognostic markers in endometrial cancer. Having a preoperative marker that relates with prognosis is a non-invasive and cost-effective way to classify the patients before the surgery act.

Summary: Clinicians could use HE4 as a prognostic marker to help them in the preoperative decision-making process. Thus, good prognostic patients with a low serum HE4 could have a less invasive surgery avoiding lymphadenectomy which decrease the morbidity of the procedure and reducing the operative time.

Keywords: Endometrial Neoplasms, HE4, Lymphatic Metastasis.

INTRODUCTION

Endometrial cancer (EC) had an incidence of 380000 cases in 2018 [1] becoming the sixth cause of cancer in women in developed countries and the 2% of cancer deaths in woman [2].

Nowadays, no serum tumor marker is validated in the study of EC, although some studies point HE4 (human epididymis protein 4) as a useful tool in this kind of cancer.

Evidence that connects HE4 preoperative levels with prognostic factors of EC is still restricted and generates heterogeneous findings. Nevertheless, it seems like HE4 preoperative value can be correlated with prognostic variables of EC [3-7].

A tumor marker which can predict poor prognostic factors in a preoperative time would be useful in order to plan a more personalized surgery act.

PROGNOSTIC FACTORS IN ENDOMETRIAL CANCER

Most cases of EC have good prognosis as they are usually diagnosed in early FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) stage (80% in stage I). The survival rate in 5 years is about 80-85% [8] which decrease if metastasis or regional spreading appear (5 years survival of 68 and 17 % respectively) [9].

The most important poor prognosis factors in EC consist in [8] lymphatic node involvement, advanced FIGO stage (III-IV), myometrial invasion > 50 %, high histological tumor grade (G3) and non-endometrioid histological subtype.

Presenting lymphatic metastasis is a negative prognostic factor, regardless of the FIGO stage, because it represents a potentially focus of disease recurrence [10].

Other bad prognosis factors are: age over 60 years, lymph-vascular space invasion (LVSI), tumor size over 2 cm, uterine isthmus or cervical involvement or extra-uterine spreading [8].

Randomized studies had observed that patients aged over 60 years had a higher relapse risk even in early stages. This finding is relevant in order to individualize the adjuvant therapy [8].

The LVSI seems to be a predictor of lymphatic spreading, poor prognosis and high risk of recurrence. Its presence could implicate a change in the management of the patient even in early stage cases, and the requirement of doing a lymphadenectomy (LDN) and adjuvant therapy [11].

TUMOR MARKERS IN ENDOMETRIAL CANCER

At present time no tumor marker is validated for being used in the management of patients with EC. Several markers have been studied with unsatisfying results: chaperonin 10, CA 125, CA 15.3, CA19.9, CA 72.4, CEA, OVX1 and M-CSF [12].

*Address correspondence to this author at the Department of Gynecology, Miguel Servet University Hospital, Paseo Isabel La Católica 1-3, 50009, Zaragoza, Spain; Tel: +34 654963535; E-mail: andreaespiau@gmail.com

The ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer in 2016 affirmed that there is evidence that the serum tumor markers cancer antigen 125 (CA-125) and, more recently, human epididymis protein 4, are significantly correlated with histological grade, FIGO stage, lymph node metastasis, myometrial invasion and cervical involvement. However, the appropriate cut-off has not been established and evidence that serum marker assessment is clinically useful is lacking. In this consensus, the authors concluded that there is no evidence for the clinical usefulness of serum tumor markers, including CA-125 and HE4 level in EC [9].

HE4

HE4 is a 25 kDa protein secreted in distal part of epididymis which was discovered in 1991 by Kirchhoff *et al.* [3]. High HE4 levels can be detected in vas deferens, salivary glands, respiratory system, mammary tissue and female genital tract [13].

It is an endogenous protease inhibitor detectable in the circulation, as it is a member of the whey-acidic-protein four-disulfide core domain family [13]. This protein is codified by the WFDC2 gen located in chromosome 20q12.

Schummer (1991) discovered that HE4 gen is overexpressed in ovarian cancer and, recently, it has been found out that HE4 plays a role on regulation and growth of ovarian and endometrial tumors [13]. Overexpression of HE4 promote cell migration and adhesion while suppression of HE4 decrease tumor growth [14].

Nevertheless, these potential applications are still been studied and the current evidence is limited and heterogeneous. What is more, it is necessary to develop some studies to standardize the normal levels of HE4 in healthy people in every fluid [13].

Nowadays, this marker is used in ovarian cancer as it is found out that HE4 is more accurate than CA 125 for distinguish benign and neoplasm lesions. HE4 is accepted for the management of ovarian cancer, as FDA approved in 2009 the ROMA algorithm [15].

HE4 serum value can be disrupted by some factors like renal function, patient age, smoking habit and coexistence of certain tumors, as it has been told [13]. Thus, the normal ranges of this marker need to be defined among women of different ages, abnormal renal function and smoking habit [10].

USE OF HE4 AS A PROGNOSTIC MARKER IN ENDOMETRIAL CANCER

A review of the literature was made to analyze the potential association with HE4 as a preoperative marker and some of the most important prognostic factors in EC.

A significant correlation between advanced stage disease (III-IV) and higher HE4 levels was showed in several studies [4, 5, 10, 16-23], when analyzing the FIGO stage.

Although there is little evidence to find a lineal correlation between HE4 serum marker and the FIGO stages, Abdalla *et al.* (2016) [24] found a significant rise of HE4 in patients with stage III-IV vs I-II, IB vs IA, II-III vs I, IB to IIIC vs IA and IIIC vs IA to IIIB.

On the other hand, some studies do not found significant differences in the tumor stage [4, 21].

Deep myometrial invasion is strongly associated with lymphatic metastasis. Thus, in the international guides of EC management, the presence of deep myometrial invasion (IB stage) lead to the requirement of doing a LDN in apparently low risk cases [8]. In the review of the literature, the deep myometrial invasion was related to higher values of preoperative HE4 [4, 10, 16-21].

A statistically significant difference of HE4 level was found between G1 FIGO grade tumors and G2-G3 ones, which have a higher value of preoperative HE4 [5, 10, 17, 18, 20, 22, 23]. However, some of the studies did not find this difference [16, 19, 24, 25].

Most authors do not specify the histological type of EC (endometrioid vs non-endometrioid). When this distinction is made, the majority of the studies reveal a higher HE4 preoperative value in non-endometrioid types [6, 16, 17, 19, 20, 24, 26], although the differences are no statistically significant. Two of the reviewed articles find statistically significant differences between the HE4 level and the EC subtype, however, the results are inconsistent [18, 27].

The PORTEC 1- 2 trials [11] pointed LVSI as a risk factor for regional nodal recurrence and for distant metastasis as has been said previously. Evidence in the correlation of HE4 and LVSI is still limited with a reduced number of studies that refer to the relationship between HE4 and LVSI [16, 19, 26], showing all of them a significant rise of HE4 in patients who present LVSI.

When analyzing the lymphatic metastasis, some studies find no statistically significant difference between HE4 value lymph node involvement [18, 19, 21, 24, 25], while other showed a statistically significant level of HE4 in the preoperative test if lymphatic involvement was present [10, 16, 17, 26]. Wang *et al.* (2017) [10] in a broad and significant study of 258 patients, studied the predictive values of HE4 in the detection of lymph node metastasis and obtained a sensitivity (SEN) of 82.4 %, specificity (SPE) of 52.3 %, which reflects a useful preoperative tool in the study of node involvement.

A recent study of Li *et al.* (2019) [7] shows the relationship between risk factors of EC and lymphatic node involvement. They studied 6 risk factors in EC (serum CA 125 > 27.6 U/mL, serum HE4 > 132 pmol/L, non endometrioid histology, myometrial invasion > 50 %, positive peritoneal cytology and LVSI). All of them were independent risk factors for pelvic node affectation. The incidence of pelvic metastasis was 0.0% in the absence of the above 6 factors, while the incidence was 100% in the presence of more than four risk factors. The authors concluded that when none of these independent risk factors was present, patients without pelvic metastasis can be screened out and LDN could be not recommended.

These study shows that preoperative serum HE4 was one of the independent risk factors for pelvic involvement in EC patients, being the risk of pelvic metastasis in patients who have HE4 \geq 132 pmol/L 4.25 times compared to patients with HE4 < 132 pmol/L.

CONCLUSION

HE4, a novel preoperative serum marker, seems to be useful to manage EC and is related to the most important prognostic factors in EC (deep myometrial invasion, FIGO advanced stage, lymphatic involvement and FIGO tumor grade, among others).

A blood analysis could help clinicians to personalize the EC surgery using the serum HE4 as a preoperative prognostic marker, together with other already accepted diagnostic tools.

Further prospective studies are needed to validate HE4 as a preoperative prognostic tool and to apply this marker in the regular clinical practice.

REFERENCES

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 2018; 68(6): 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] Felix AS, Yang HP, Bell DW, Sherman ME. Epidemiology of Endometrial Carcinoma: Etiologic Importance of Hormonal and Metabolic Influences. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2017; 3-46. https://doi.org/10.1007/978-3-319-43139-0_1
- [3] Huang G-Q, Xi Y-Y, Zhang C-J, Jiang X. Serum Human Epididymis Protein 4 Combined with Carbohydrate Antigen 125 for Endometrial Carcinoma Diagnosis: A Meta-Analysis and Systematic Review. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers* 2019; 23(8): 580-8. <https://doi.org/10.1089/gtmb.2019.0046>
- [4] Presl J, Ovesna P, Novotny Z, Vlasak P, Bouda J, Kostun JAN. Importance of Preoperative Knowledge of the Biomarker HE4 in Early-stage Endometrial Cancer Regarding Surgical Management. *Anticancer Research* 2017; 37(5): 2697-702. <https://doi.org/10.21873/anticancer.11619>
- [5] Stiekema A, Lok C, Korse CM, van Driel WJ, van der Noort V, Kenter GG. Serum HE4 is correlated to prognostic factors and survival in patients with endometrial cancer. *Virchows Arch* 2017; 470(6): 655-64. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2115-1>
- [6] Benati M, Montagnana M, Danese E, Paviati E, Giudici S, Ruzzenente O. The clinical significance of DJ-1 and HE4 in patients with endometrial cancer. *Journal of Clinical Laboratory Analysis* 2018; 32(1): 1-5. <https://doi.org/10.1002/jcla.22223>
- [7] Li Y, Cong P, Wang P, Peng C, Liu M, Sun G. Risk factors for pelvic lymph node metastasis in endometrial cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2019; 300(4): 1007-13. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05276-9>
- [8] "Oncología SEGO: Cáncer de Endometrio. Guía De Práctica Clínica en Cáncer Ginecológico y Mamanio. *Progresos en Obstetricia y Ginecología* 2016; 60(3): 274-302.
- [9] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martín A, Ledermann J. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 117(3): 559-81. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.11.013>
- [10] Wang Y, Han C, Teng F, Bai Z, Tian W, Xue F. Predictive value of serum HE4 and CA125 concentrations for lymphatic metastasis of endometrial cancer. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2017; 136(1): 58-63. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12010>
- [11] Bosse T, Peters EEM, Creutzberg CL, Jürngeliemk-Schulz IM, Jobsen JJ, Mens JWM. Substantial lymph-vascular space invasion (LVSI) is a significant risk factor for recurrence in endometrial cancer - A pooled analysis of PORTEC 1 and 2 trials. *European Journal of Cancer* 2015; 51(13): 1742-50. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.05.015>
- [12] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Lopez S, Scaletta G, Moncelli M. Further insight into prognostic factors in endometrial cancer: the new serum biomarker HE4. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2017; 17(1): 9-18. <https://doi.org/10.1080/14737140.2017.1266263>
- [13] Qu W, Gao Q, Chen H, Tang Z, Zhu X, Jiang S-W. HE4-test of urine and body fluids for diagnosis of gynecologic cancer. *Expert Review of Molecular Diagnostics* 2017; 17(3): 239-44. <https://doi.org/10.1080/14737159.2017.1282824>

- [14] Li L, Zhu Y, Zhong Y, Su T, Fan X, Xi Q. Human epididymis protein 4 in endometrial cancer: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2018; 482: 215-23. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2018.03.040>
- [15] Gorp T Van, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer* 2011; 104: 863-70. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606092>
- [16] Abbink K, Zusterzeel PL, Geurts-Moespot AJ, Herwaarden AE van, Pijnenborg JM, Sweep FC. HE4 is superior to CA125 in the detection of recurrent disease in high-risk endometrial cancer patients. *Tumor Biology* 2018; 40(2): 1-10. <https://doi.org/10.1177/1010428318757103>
- [17] Zanotti L, Bignotti E, Calza S, Bandiera E, Ruggeri G, Galli C. Human epididymis protein 4 as a serum marker for diagnosis of endometrial carcinoma and prediction of clinical outcome. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2012; 50(12): 2189-98. <https://doi.org/10.1515/cclm-2011-0757>
- [18] Capriglione S, Plotti F, Miranda A, Ricciardi R, Scaletta G, Aloisi A. Utility of tumor marker HE4 as prognostic factor in endometrial cancer: a single-center controlled study. *Tumor Biology* 2015; 36(6): 4151-6. <https://doi.org/10.1007/s13277-015-3049-3>
- [19] Angioli R, Plotti F, Capriglione S, Montera R, Damiani P, Ricciardi R. The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biology* 2013; 34(1): 571-6. <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0583-0>
- [20] Omer B, Genc S, Takmaz O, Dirican A, Kusku-Kiraz Z, Berkman S. The diagnostic role of human epididymis protein 4 and serum amyloid-A in early-stage endometrial cancer patients. *Tumour Biol* 2013; 34(5): 2645-50. <https://doi.org/10.1007/s13277-013-0814-z>
- [21] Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients. *British Journal of Cancer* 2011; 104(9): 1418-25. <https://doi.org/10.1038/bjc.2011.109>
- [22] Saarelainen SK, Peltonen N, Lehtimäki T, Perheentupa A, Vuento MH, Maenpää JU. Predictive value of serum human epididymis protein 4 and cancer antigen 125 concentrations in endometrial carcinoma. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013; 209(2): 142.e1-142.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.04.014>
- [23] Kalogera E, Scholler N, Powless C, Weaver A, Drapkin R, Li J. Correlation of serum HE4 with tumor size and myometrial invasion in endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2012; 124(2): 270-5. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.10.025>
- [24] Abdalla N, Piórkowski R, Stanirowski P, Słomka A, Cendrowski K, Sawicki W. Assessment of levels of the tumor markers HE4 and CA125 considering staging, grading and histological types of endometrial cancer. *Menopause Review* 2016; 15(3): 133-7. <https://doi.org/10.5114/pm.2016.63059>
- [25] Moore RG, Miller CM, Brown AK, Robison K, Steinhoff M, Lambert-Messerlian G. Utility of Tumor Marker HE4 to predict depth of myometrial invasion in endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *International Journal of Gynecological Cancer* 2011; 21(7): 1185-90. <https://doi.org/10.1097/GC.0b013e3182229ad8>
- [26] Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, Marth C. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. *Gynecologic Oncology* 2012; 126(2): 186-91. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.04.022>
- [27] Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic Oncology* 2008; 110(2): 196-201. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.04.002>

Received on 25-10-2019

Accepted on 12-11-2019

Published on 25-11-2019

<https://doi.org/10.30683/1927-7229.2019.08.06>

© 2019 Romera et al.; Licensee Neoplasia Research.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted, non-commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

Anexo 6. Trabajo Fin de Master. Valor de la determinación preoperatoria del HE-4 en el cáncer de endometrio



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Máster

VALOR DE LA DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DEL HE-4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO

Autora

Andrea Espiau Romera

Residente de Obstetricia y Ginecología 3º año

Hospital Universitario Miguel Servet

Directora

Dra. Laura Baquedano Mainar

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet

Co directora

Dra. Isabel Morollón Lóriz

Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet

Profesora Facultad de Medicina de Zaragoza

Faculta de Medicina de Zaragoza. Curso 2017-2018

Anexo 7. Primer premio a la mejor comunicación oral en la categoría de servicios quirúrgicos (II Jornada de Investigación para Residentes)






Las Comisiones de Docencia y de Investigación del Hospital Universitario "Miguel Servet" y la Comisión de Docencia de la Unidad Docente de Atención Familiar y Comunitaria del Sector Zaragoza II,

CERTIFICAN QUE:

Autores:

Espiau Romera, A.; Baquedano Mainar, L.; Chóliz Ezquerro, M.; Puente Luján, MJ.; Adiego Calvo, I.; Ruiz Conde, MA.

han presentado la **COMUNICACIÓN ORAL** con título

VALOR PREDICTIVO DE LA DETERMINACIÓN PREOPERATORIA DEL HE-4 EN EL CÁNCER DE ENDOMETRIO SUBTIPO ENDOMETRIOIDE

durante la

II JORNADA DE INVESTIGACIÓN PARA RESIDENTES

celebrada en Zaragoza, el día 14 de noviembre de 2019



Dr. Víctor M. Solano Berread
Jefe de Estudios y Presidente de la C.D. del HUMS



Dr. Antonio de Arriba Muñoz
Presidente de Comisión de Investigación



Dr. Antonio Monreal Hija
Jefe de Estudios y Presidente de la C.D. de AFyC del Sector ZII

Programa "II Jornada de Investigación para Residentes"

12:00 h	Presentación de la Jornada
12:20 h	Presentación publicaciones de residentes
13:10 h	Presentación de Comunicaciones seleccionadas
16:15 h	Tutor de investigación: Impresiones y resultados. Dr. C. de Bonrosto. Representante de tutores investigación en CD de HUMS
16:35 h	El residente investigador en Aragón. Dr. L. Pablo. Subdirección Científica IIS.
16:55 h	Oportunidades de investigación en HUMS. Nuevas líneas de investigación. Dr. A. de Arriba. Presidente Comisión Investigación HUMS.
17:15 h	La visión del residente: Controversias Dr. P. Oliver. Residente Servicio Anestesiología y Reanimación. Dr. García Sola. Residente Servicio Radiodiagnóstico. Dra. García Castillo. Residente Servicio Medicina Física y Rehabilitación.
18:15 h	Presentación de Comunicaciones seleccionadas
19:45 h	Premio a los mejores trabajos y comunicaciones
20:00 h	Clausura de la Jornada

Anexo 8. Primer premio de comunicaciones en ginecología. 8º Curso de Formación continuada de la ASOCIACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE ARAGÓN



8º CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA DE LA ASOCIACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE ARAGÓN

Zaragoza. Del 3 al 5 de mayo de 2018

CERTIFICADO DE PRIMER PREMIO COMUNICACIONES EN GINECOLOGÍA

AUTORES:

Espiau Romera, A.; Baquedano Mainar, L.; Negro Quintana, I.; Chóliz Ezquerro M.; Punte Luján, M.J.; Ruiz Conde, M.A.

Para la comunicación con título:

Valor de la determinación preoperatoria del HE-4 en el cáncer de endometrio.

En el 8º CURSO DE FORMACIÓN CONTINUADA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE LA ASOCIACIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE ARAGÓN.

Celebrado en Zaragoza el 4 y 5 de Mayo 2018

Para que conste y surta los efectos oportunos se firma el presente certificado, en Zaragoza a 5 de Mayo de 2018.

Dr. D. Manuel Angel Romero Cardiel
Presidente AGOA

Dra. Dña. Beatriz Galve Agudo
Secretaria AGOA



Anexo 9. Informe de dictamen favorable para Proyecto de Investigación Biomédica por el CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI16/0252

9 de noviembre de 2016

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/11/2016, Acta Nº 19/2016 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Valor pronóstico y predictivo de diseminación extrauterina y recidiva del he-4 (proteína epididimal humana 4) en el cáncer de endometrio

Investigador Principal: Laura Baquedano Mainar. HU Miguel Servet

Versión protocolo: octubre/2016

Versión hoja de información a los participantes: octubre/ 2016

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y la información a los participantes.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 9 de noviembre de 2016



María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Anexo 10. Certificado de colaboración de doctoranda en Proyecto de Investigación





Ángel Lanas Arbeloa, Director Científico del
Instituto de Investigación Sanitaria Aragón

CERTIFICA que,

Andrea Espiau Romera forma parte del equipo de colaboradores en la realización del Proyecto de investigación: "**Valor pronóstico y predictivo de diseminación extrauterina y recidiva del he-4 (proteína epididimal humana 4) en el cáncer de endometrio.**", cuyo Investigador Principal es **Laura Baquedano Mainar**, con código de protocolo: .

Zaragoza, a 13 de noviembre de 2019



Ángel Lanas Arbeloa

Anexo 11. Comunicación tipo poster 34º Congreso Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO.

34 18, 19 y 20 de octubre de 2018
BARCELONA

REUNIÓN NACIONAL
de la Sección de Ginecología
Oncológica y Patología Mamaria

de la
SEGO

Junta Directiva ONCOSEGO

Javier de Santiago García
Presidente
MD Anderson Cancer Center Madrid

Jordi Ponce i Sebastià
Vicepresidente
Hospital Universitario de Bellvitge (IDIBELL)
Universidad de Barcelona

Santiago Domingo del Pozo
Secretario
Hospital Universitario y Politécnico La Fe,
Universidad de Valencia

Pluvio J. Coronado Martín
Tesorero
Hospital Clínico San Carlos,
Universidad Complutense de Madrid

Antonio Gil-Moreno
Vocal
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Universidad Autónoma de Barcelona

Amlna Lubrano Rosales
Vocal
Complejo Hospitalario Universitario Insular
Materno Infantil,
Las Palmas de Gran Canaria

Comité organizador local

Francisco Carmona Herrera
Aureli Torné Bladé
Hospital Clínic de Barcelona
Universidad de Barcelona

Ramón Carreras Collado
Gemma Mancobero Moreno
Hospital Universitario del Mar
Universidad Autónoma de Barcelona

Antonio Gil Moreno
M. Asunción Pérez Benavente
Hospital Universitario de la Vall d'Hebrón
Universidad Autónoma de Barcelona

Elisa Llurba Olivé
Ramón Rovira Negre
Hospital de Sant Pau
Universidad Autónoma de Barcelona

Sergio Martínez Román
Antoni Tarrats Oliva
Hospital Universitario Trias i Pujol
Universidad Autónoma de Barcelona

Jordi Ponce i Sebastià
Lola Martí Cardona
Hospital Universitario de Bellvitge (IDIBELL)
Universidad de Barcelona

En colaboración con:

ESGO
European Society of
Gynaecological Oncology

**The Felix
Rutledge Society**



www.oncosego.bocentium.com

Secretaría Técnica:
bocentium
congresses | events | meetings
plaza gala placidía 1
08006 barcelona
tel. 934 161 220
oncosego@bocentium.com

SEGO



Dr. Jordi Ponce Sebastià García

Presidente del Comité Organizador. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona

Dr. Javier de Santiago

Presidente de la Sección. MD Anderson Cancer, Madrid

Certifican

que

**ESPIAU ROMERA, A., BAQUEDANO MAINAR, L.,
BENITO VIELBA, M., HERRERO SERRANO, R.,
RUIZ CONDE, M.A.**

Ha **participado** en la 34 Reunión Nacional de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO en calidad de **Autor** con la comunicación **PÓSTER** titulada:

**VALOR DE LA DETERMINACIÓN
PREOPERATORIA DEL HE-4 EN EL CÁNCER DE
ENDOMETRIO**

Y para que así conste, firmo el presente en Barcelona a veinte de Octubre de dos mil dieciocho.



Dr. Jordi Ponce Sebastià García
Presidente del Comité Organizador
Hospital Universitario de Bellvitge
Barcelona



Dr. Javier de Santiago
Presidente de la Sección
MD Anderson Cancer
Madrid

Anexo 12. Comunicación tipo poster 35º Congreso Virtual y Semipresencial de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO.

CONGRESO VIRTUAL Y SEMIPRESENCIAL
de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria

Semipresencial:
del 30 de septiembre al 3 de octubre

Online:
del 30 de septiembre al 23 de octubre

Junta Directiva ONCOSEGO

Javier de Santiago García
Presidente
MD Anderson Cancer Center Madrid

Santiago Domingo del Pozo
Secretario
Hospital Universitario y Politécnico La Ribera
Universidad de Valencia

Fluxio J. Coronado Martín
Tesorero
Hospital Clínico San Carlos
Universidad Complutense de Madrid

Antonio Gil-Moreno
Vocal
Hospital Universitario del Príncipe
Universidad Autónoma de Barcelona

Amlina Lubrano Rosales
Vocal
Complejo Hospitalario Universitario Insular
Máximo Vergara
Las Palmas de Gran Canaria

Comité organizador local

Manel Barahona Orpinell
Presidente
Hospital Universitario Puerto Real

Juan Jesús Fernández Alba
Vicepresidente
Hospital Universitario Puerto Real

Ángel Vilar Sánchez
Secretario
Hospital Universitario Puerto Real

Vocales:

Solomón Menjón Beltrán (Granada)

Jesús Jiménez López (Málaga)

Gabriel Ruiz Álvarez (Almería)

Claudio Mañón de Leo (Melilla)

Maria Fernández Venegas (Cádiz)

Certificado

**LAURA BAQUEDANO, ESPIAU ROMERA A., RUIZ CONDE MA.,
CORONADO MARTÍN PJ.**

Ha **presentado** la **comunicación póster** titulada

**MARCADOR HE 4 PREOPERATORIO EN EL CANCER DE ENDOMETRIO
NO ENDOMETRIOIDE**

en el I Congreso Virtual y Semipresencial de la Sección de Ginecología Oncológica
y Patología Mamaria de la SEGO, celebrado del 30 de septiembre al 3 de octubre de 2020
en formato semipresencial y del 30 de septiembre al 23 de Octubre en formato virtual

Y para que así conste, firmamos el presente certificado
en Cádiz a 23 de octubre de 2020

Dr. Manel Barahona Orpinell
Presidente del Comité Organizador
H. Universitario Puerto Real
Cádiz

Dr. Javier de Santiago
Presidente de la Sección
MD Anderson Cancer
Madrid

1-1598784172-170

Anexo 13. Certificado de Rotación Externa al Complejo Hospitalario de Navarra en la Unidad de Ginecología Oncológica.



D. Víctor SOLANO BERNAD, Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia del Hospital Universitario "Miguel Servet" de Zaragoza.

Certifica que:

Nombre y Apellidos: **ANDREA ESPIAU ROMERA**
Doc. Identificativo: **0073014015D**
Especialidad: **OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**
Año de residencia en la rotación: **MIR4**

Realizó la siguiente Rotación Externa:

Centro de destino: **Complejo Hospitalario de Navarra**
Servicio de destino: **GINECOLOGÍA**
Unidad de destino: **GINECOLOGÍA ONCOLOGICA**
Periodo: **del 1/09/2019 al 30/09/2019**

El Jefe de Estudios y Presidente de la Comisión de Docencia

Fdo.: Dr. Víctor Solano Bernad



MINISTERIO
DE SANIDAD, CONSUMO
Y BIENESTAR SOCIAL

DIRECCIÓN GENERAL
DE ORDENACIÓN
PROFESIONAL

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE ORDENACIÓN
PROFESIONAL

INFORME DE EVALUACIÓN DE ROTACIÓN

(Instrucciones)

NOMBRE Y APELLIDOS: Andrea Espiau Romera		DNI/PASAPORTE: 73.014.015 D	
CENTRO DOCENTE: Complejo Hospitalario de Navarra			
TITULACIÓN:	Medicina	ESPECIALIDAD:	Obstetricia y ginecología
		AÑO RESIDENCIA:	R4
TUTOR: Jesús Zabaleta Jurio			

ROTACIÓN

UNIDAD: Sección de Ginecología Oncológica	CENTRO: Complejo Hospitalario Navarra
COLABORADOR DOCENTE: Juan Carlos Muruzábal Torquemada	DURACIÓN: 1 mes
Fecha inicio rotación: 01/09/2019	Fecha fin Rotación: 30/09/2019
OBJETIVOS DE LA ROTACIÓN	GRADO DE CUMPLIMIENTO
Ética de la asistencia a pacientes terminales	Total
Anatomía quirúrgica de las cadenas ganglionares de pelvis y axila	Total
Protocolo diagnóstico y de estadiaje de la patología genital maligna	Total
Manejo de las complicaciones principales del tratamiento oncológico	Total
Ayudante en cirugía por patología anexial maligna	Total
Ayudante en cirugía por cáncer de útero y endometrio	Total
Ayudante en cirugía por cáncer de cuello, vulva y vagina	Total

A.- CONOCIMIENTOS Y HABILIDADES	CALIFICACIÓN	NA
CONOCIMIENTOS ADQUIRIDOS	8	<input type="checkbox"/>
RAZONAMIENTO/VALORACIÓN DEL PROBLEMA	8	<input type="checkbox"/>
CAPACIDAD PARA TOMAR DECISIONES	8	<input type="checkbox"/>
HABILIDADES ADQUIRIDAS	8	<input type="checkbox"/>
USO RACIONAL DE RECURSOS	8	<input type="checkbox"/>
SEGURIDAD DEL PACIENTE	9	<input type="checkbox"/>
MEDIA (A)	8,17	

B.- ACTITUDES	CALIFICACIÓN	NA
MOTIVACIÓN	10	<input type="checkbox"/>
PUNTUALIDAD/ASISTENCIA	9	<input type="checkbox"/>
COMUNICACIÓN CON EL PACIENTE Y LA FAMILIA	8	<input type="checkbox"/>
TRABAJO EN EQUIPO	8	<input type="checkbox"/>
VALORES ÉTICOS Y PROFESIONALES	10	<input type="checkbox"/>
MEDIA (B)	9,00	

CALIFICACIÓN GLOBAL DE LA ROTACIÓN (70% A + 30% B)	8,42
--	-------------

Observaciones/Áreas de mejora: Muy buena actitud, con ganas de trabajar y aprender.

En Pamplona, fecha: 30/09/2019

EL COLABORADOR DOCENTE DE LA ROTACIÓN

Vº Bº. EL RESPONSABLE
DE LA UNIDAD DE ROTACIÓN

Fdo:

Juan Carlos Muruzábal Torquemada

Fdo:

Juan Carlos Muruzábal Torquemada

