



Revisión narrativa

CA 125 y HE4: Impacto en diagnóstico y tratamiento del cáncer endometrial en etapas tempranas

DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21188

Melissa Andrea Escalante Contreras^{1*}, Benjamín Antonio Ramos González², Francisco Emanuel Ventura Leiva³.

1-3 Facultad de Ciencias de la Salud Dr. Luis Edmundo Vásquez, Universidad Dr. José, Matías Delgado, Antiguo Cuscatlán, El Salvador

*Correspondencia

✉ melissaescalantec@gmail.com

1. 0000-0001-6806-8755
2. 0009-0006-8989-1154
3. 0009-0004-9395-4010

Resumen

El cáncer endometrial es una preocupación importante en la salud de las mujeres, al ser de los cánceres ginecológicos más comunes. Tiene pronóstico favorable en etapas tempranas; la precisión diagnóstica y el tratamiento quirúrgico son los desafíos. Los biomarcadores tumorales antígeno del cáncer 125 y la proteína cuatro del epidídimo humano surgen como herramientas potenciales que mejoran la detección temprana de la enfermedad. Se realizó una revisión bibliográfica en PubMed, Elsevier y Google Académico con el objetivo de evaluar el impacto de marcadores tumorales antígeno del cáncer 125 y proteína cuatro del epidídimo humano en la precisión diagnóstica y el tratamiento quirúrgico del cáncer endometrial en etapas tempranas. Se seleccionaron artículos científicos de revisión y artículos originales publicados de 2019-2024. La combinación de estas pruebas ofrece una sensibilidad significativa para detectar el cáncer endometrial en estadios tempranos. Sin embargo, su uso conjunto no es ideal para la detección primaria, se reserva para casos sospechosos o diagnosticados, ya que aporta valor en la evaluación clínica, y en la predicción de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años. La combinación de estos biomarcadores tumorales emerge como estrategia prometedora para el diagnóstico y la evaluación preoperatoria del cáncer endometrial en etapas tempranas.

Palabras clave

Neoplasias Endometriales, Proteínas Secretorias del Epidídimo, Antígeno Ca-125, Biomarcador Tumoral.

Abstract

Endometrial cancer is a major concern in women's health, being one of the most common gynecological cancers. With favorable prognoses in early stages, diagnostic accuracy and surgical treatment are the challenges. Tumor biomarkers cancer antigen 125 and human epididymis protein four emerge as potential tools, improving early detection. A review was conducted with the aim of evaluating the impact of tumor markers cancer antigen 125 and human epididymis protein four on diagnostic accuracy and surgical treatment of endometrial cancer in early stages. Narrative bibliography generated in scientific review articles, original articles with a maximum of five years of obsolescence 2019-2024 in PubMed, Elsevier and Google Scholar. Combined cancer antigen 125 and human epididymis protein four offer significant sensitivity to detect endometrial cancer in early stages. Although not ideal for primary detection, their combined use in suspected or diagnosed cases provides value in clinical evaluation, and in the prediction of 5-year disease-free survival. This combination of tumor biomarkers emerges as a promising strategy for the diagnosis and preoperative evaluation of endometrial cancer in early stages.

Keywords

Endometrial Neoplasms, Epididymal Secretory Proteins, CA-125 Antigen, Biomarkers, Tumor.

Introducción

La detección temprana y precisa del cáncer endometrial es fundamental para mejorar los resultados del tratamiento y la supervivencia de los pacientes. En este contexto, tanto el antígeno de cáncer 125 (CA 125) como la

proteína del epidídimo humano 4 (HE4) han surgido como marcadores tumorales (MT) potenciales para detectar la enfermedadⁱ. El cáncer de endometrio (CE) es una neoplasia de carácter maligna de la capa epitelial del útero, la cual comprende diferentes tipos histológicos y fenotipos molecularesⁱⁱ.



CA 125 and HE4: Impact on diagnosis and treatment of early-stage endometrial cancer

Citación recomendada:

Escalante Contreras MA, Ramos González, BA, Ventura Leiva FE. CA 125 y HE4: Impacto en diagnóstico y tratamiento del cáncer endometrial en etapas tempranas. Alerta. 2025;8(4):443-451. DOI: 10.5377/alerta.v8i4.21188

Editora:

Nadia Rodríguez.

Recibido:

16 de septiembre de 2024.

Aceptado:

8 de octubre de 2025.

Publicado:

31 de octubre de 2025.

Contribución de autoría:

BARG²: concepción del estudio. FEVL³: diseño del manuscrito. MAEC¹, BARG², FEVL³: búsqueda bibliográfica, Recolección de datos, Manejo de datos o software. MAEC¹: redacción, revisión y edición.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Su incidencia más reciente, dada por *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN) de 2020, fue de 417 336 casos nuevos, siendo este el sexto cáncer en mujeres más común, que posee factores de riesgo como la edad, raza, nutrición y socio-demográficos que influyen en la incidencia y mortalidadⁱⁱⁱ. En El Salvador, según las cifras recogidas en el Hospital Nacional de la Mujer, por el Observatorio de Derechos Sexuales y Reproductivos en 2022, se evidenció un aumento de hospitalizaciones por cáncer de endometrio en un 55 %^{iv}. Este panorama confluye con la alta prevalencia de obesidad en la población femenina (33 %), condición que constituye el principal factor de riesgo, debido a su asociación con estados metabólicos que incrementan la exposición estrogénica.

No obstante, persiste una brecha en la práctica clínica, marcada por la ausencia de pruebas de tamizaje específicas para esta neoplasia, lo que resalta la relevancia de explorar el rol potencial de los biomarcadores en la detección temprana y la estratificación de riesgo^v. Además, no se dispone de una prueba o herramienta estandarizada que detecte el CE en etapas tempranas, por lo que la detección se realiza hasta ya instaurada la neoplasia, confirmado por biopsia. En la búsqueda de esta herramienta se han estudiado a los MT, que han demostrado ser moléculas que se pueden relacionar con neoplasias malignas como: la alfa-fetoproteína con el carcinoma hepatocelular, la gonadotropina coriónica humana para tumor de células germinales, calcitonina para cáncer de tiroides, entre otros^{vi}.

Dentro de estos MT, se han identificado las moléculas del antígeno del cáncer 125 (CA125) y la proteína del epidídimo humano 4 (HE4) que pueden ser útiles para detectar el CE en etapas tempranas; según el consenso ESMO-ESGO de CE, estas dos moléculas han demostrado relacionarse con el estadio, el grado histológico e incluso con metástasis a ganglios linfáticos^{vii}.

Njoku *et al.*, indicó que la medición del CA 125 en sangre posee una alta especificidad para el CE y un área bajo la curva (AUC) del 96 % cuando se combinaba con técnicas de ultrasonido. Asimismo, en el metaanálisis de Li *et al.*, reportó que HE4 tuvo una sensibilidad, especificidad y AUC combinadas del 65 %, 91 % y 84 %, respectivamente^{viii}.

En este contexto, la utilización de marcadores tumorales como CA 125 y HE4 ha surgido como una estrategia prometedora para mejorar la precisión diagnóstica y la estratificación del riesgo en pacientes con CE.

Se realizó una revisión narrativa, utilizando las bases de datos MEDLINE en PubMed, ELSEVIER, Cochrane Library, SciELO, y Goo-

gle Académico. Se incluyeron artículos originales y de revisión, publicados en idioma español e inglés. Se utilizaron operadores booleanos, y palabras clave: «Ca125 AND H4 in endometrial cancer» con filtros de publicación de 2019-2024, textos completos libres y en humanos. El objetivo fue sintetizar la evidencia reciente sobre el impacto de los biomarcadores CA 125 y HE4 en el diagnóstico y manejo quirúrgico del cáncer endometrial en etapas tempranas.

Discusión

Panorama epidemiológico y retos en diagnóstico temprano

CA 125: utilidad y limitaciones

La Sociedad Americana Contra El Cáncer calculó que para 2024 se diagnosticaron alrededor de 2 001 140 nuevos casos de cáncer, lo que se traduce en aproximadamente 5480 casos diarios. En cuanto al cáncer del cuerpo uterino, se calcularon 67 880 casos nuevos y 13 250 fallecidos^{ix}. No obstante, una detección precoz y su tratamiento quirúrgico en etapas tempranas tiene una supervivencia del 97 %, que contrasta con menos del 20 % de supervivencia en estadios avanzados^x.

La categorización de Bokhman clasifica al cáncer endometrial en dos subtipos: Tipo I (endometroide), que representa a más de dos tercios de los casos y es asociado con obesidad y ambientes hiperestrogénicos; y Tipo II, que abarca al tercio restante de los casos, no se relaciona con esos factores, es más maligno y agresivo^{xi}.

El cribado sólo se utiliza para el diagnóstico en poblaciones de alto riesgo y abarca el uso de ultrasonografía transvaginal y biopsia, los cuales combinados obtienen un valor predictivo negativo (VPN) del 96 %^{xii}.

La histeroscopia puede ser utilizada cuando existen dudas sobre el diagnóstico, el cual genera un sistema de puntuación de cáncer, que posee una sensibilidad del 88 %, especificidad de 92 % y una AUC del 97 %^x.

En busca de una prueba que se pueda estandarizar o que sea más fácil y menos invasiva de realizar para el tamizaje del CE, se utilizan los MT, que aportan a la estadificación, evaluación del tratamiento y recidivas. La utilidad de los marcadores séricos CA 125 y HE4 en carcinoma endometrial ha sido evaluada en diversos escenarios clínicos. En la evaluación preoperatoria, se han asociado con la estratificación de riesgo y la planificación quirúrgica, incluida la predicción de compromiso ganglionar y la decisión sobre la extensión quirúrgica. Asimismo, niveles elevados se correlacionan con peor supervi-

vencia libre de enfermedad y supervivencia global, lo que los convierte en potenciales predictores pronósticos^{xiii}.

Marcadores tumorales

Los MT son moléculas medibles cuantitativamente, por medio de inmunohistoquímica que son expresadas en tejidos en mayor medida ante la presencia de neoplasias^{xiv}.

El Antígeno Prostático Específico (APE) es un MT muy utilizado, el cual solo se expresa en el epitelio de la próstata, el cual al aumentarse y aparecer en la circulación representa un crecimiento maligno^{xv}. Otro MT utilizado es el antígeno carcinoembrionario (ACE), principalmente para el cáncer intestinal y colorrectal. En la revisión sistemática de Hall *et al.*, concluyen que el ACE tiene un papel importante en el diagnóstico, estadificación, pronóstico y control en el cáncer colorrectal^{xvi}. El antígeno carbohidrato 19-9 posee limitaciones genéticas que se remiten al tipo de antígenos en sangre, tanto del sistema ABO como del Rh y de la expresión de ciertos productos genéticos^{xvii}.

En los últimos años, distintas guías y consensos internacionales han resaltado el papel de los biomarcadores séricos como complemento en la evaluación preoperatoria del carcinoma endometrial^{xviii}. Sin embargo, estos documentos coinciden en afirmar que la decisión terapéutica debe sustentarse en un enfoque multimodal, que integre la valoración clínica, la imagen, los hallazgos clínico-patológicos y los perfiles moleculares^{xix}.

Por otro lado, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia 2023 y las guías europeas han incorporado la clasificación molecular del carcinoma endometrial, lo que ha modificado tanto la estratificación pronóstica como la interpretación del valor de los biomarcadores. Esta transición refleja la tendencia actual hacia una medicina de precisión, donde los biomarcadores ya no se interpretan de forma aislada, sino en el contexto de la biología tumoral y la caracterización molecular^{xx}. En ginecología, el antígeno CA 125 se utiliza principalmente para neoplasias de ovario de tipo epiteliales, a pesar de no tener especificidad para ningún tipo de tumoración, no obstante, la disminución de esta molécula representa la muerte de células cancerosas en el ovario, por lo que confirma que la efectividad de la terapia y su aumento representa una recidiva^{xxi}.

La HE4 por su expresión en el aparato genitourinario, se ha identificado como un potencial biomarcador para la detección temprana y el seguimiento de tumores

principalmente del cáncer de ovario y endometrio. Esto se alinea con el propósito de encontrar medios no invasivos, que ayuden a estandarizar una prueba de tamizaje, a estadificar y monitorear la respuesta a las terapias oncológicas^{xxii}.

El marcador CA 125 es una proteína que se encuentra en cantidades elevadas en sangre en algunos tipos de cáncer, especialmente en el cáncer de ovario. Se considera que los niveles normales de CA 125 en condiciones fisiológicas normales son inferiores a 35 unidades por mililitro (U/ml)^{xxiii}. Pero puede elevarse en otras condiciones, como endometriosis, enfermedades del útero, cáncer de mama y enfermedades benignas del sistema reproductivo, con una sensibilidad del 52 % y especificidad del 80 % para CE^{xxiv}.

El CA 125 se utiliza como una prueba de detección primaria para el CE a diferencia del cáncer de ovario, pero carece de sensibilidad para identificar a los pacientes que necesitan estadificación^{xxv}. Kubelac *et al.*, demostraron a través del estudio comparativo de dos modelos onCOVARIAN, donde los MT beta HCG, CA 19,9, CEA, AFP, CA 125, HE4 frente al modelo «Risk of Malignancy Algorithm» (ROMA) tuvieron una sensibilidad y especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y VPN para la detección de malignidad de 76,66 % contra 60 %, 95 % contra 100 %, 95 % contra 100 %, y 73 % contra 62 %, respectivamente^{xxvi}.

Pinyada *et al.*, en su estudio retrospectivo de 128 pacientes con cáncer de endometrio en estadio clínico I, II y III, muestran que HE4 y CA 125 poseen una sensibilidad mayor para la detección del CE (80 %). A una concentración de 20 U/ml, el CA 125 obtuvo una sensibilidad del 64 % y especificidad del 72,3 % (AUC: 0,72 y $p = 0,002$). A una concentración de 113 pmol/L, el HE4 tuvo una sensibilidad del 64 % y especificidad del 77,3 % (AUC: 0,7 y $p = 0,006$). La combinación de ambos marcadores obtuvo una sensibilidad del 80 %, especificidad del 55,8 % y un VPP de 64,4 %. Los pacientes con niveles altos de CA 125 y HE4 tuvieron una menor supervivencia sin enfermedad, comparada con el resto de los pacientes (78,4 % y 100 % respectivamente; $p = 0,01$). La combinación de ambos marcadores séricos tuvo una sensibilidad del 80 % y un VPP del 64,4 %. Se observó una supervivencia libre de enfermedad a los cinco años menor en pacientes con niveles altos de CA 125 y HE4 (78,4 % y 100 %, respectivamente; $p = 0,01$)^{xxvii}.

En casos diagnosticados o con sospecha de CE, el CA 125 ayuda a evaluar la extensión, monitorear la respuesta al tratamiento y detectar recurrencias^{xxviii}. El costo-efectividad del CA 125 considera su costo y

los beneficios clínicos adicionales, como la mejora en la detección de recurrencias y la optimización del tratamiento^{xxix}.

Panorama epidemiológico y retos en diagnóstico temprano

HE4: evidencia actual

La HE4 es una proteína secretora y miembro de la familia de dominios de la proteína ácida del suero, se expresa en el epidídimo donde dirige la maduración de los espermatozoides, y en otros tejidos como el mamario, renal y en el aparato reproductor femenino como los ovarios y útero de forma limitada^{xxx}.

Se utiliza como biomarcador sérico estándar para el cáncer de ovario epitelial debido a que está asociado con la vía de señalización EGFR-MAPK^{xxxi}. En esta vía se controlan numerosos procesos citoplasmáticos como la proliferación, migración y diferenciación celular que incluye a la apoptosis^{xxxii}.

Por su expresión en el tejido del aparato reproductor femenino, más específicamente en el epitelio glandular, también se ha usado desde hace unos años como predictor para el cáncer de endometrio. En mujeres sanas los niveles de HE4 varía hasta un máximo de 150 pmol/L^{xxxiii}. Esto puede ser influenciado por factores como el índice de masa muscular, el tabaquismo, la edad y enfermedades pulmonares obstructivas. Sin embargo, a diferencia del CA125, los valores no varían con el ciclo ovárico, el embarazo o la toma de anticonceptivos orales, siendo este uno de sus puntos fuertes^{xxxiv}.

En el estudio de Angionili *et al.*, se desarrolló una herramienta predictora que llamaron Riesgo de Malignidad Endometrial que evaluó a los pacientes que presentaban sintomatología por medio de técnicas de ultrasonografía, la edad, y los niveles séricos de HE4 y CA125. A pesar que es una herramienta experimental, en su grupo de control se encontró que el 79 % de la muestra se encontraba en estadio I de CA^{xxxv}.

En el estudio experimental de Yang *et al.*, se evaluaron otros MT, y mostró que HE4 tuvo el mejor rendimiento para el diagnóstico de CE, con una AUC del 74 %, la más grande del estudio^{xxxvi}. Liu *et al.*, en su estudio refleja que HE4 tiene diferentes niveles séricos dependiendo de qué tipo de afección uterina esté presente, así como una prometedora utilidad para la estadificación del CE^{xxxvii}.

En el estudio prospectivo de Cuestas *et al.*, HE4 mostró una sensibilidad mayor comparada con CA125 para detectar CE conjunto a una especificidad muy similar^{xxxviii}. Esto indica que el HE4 es muy

prometedor para usarse como MT para CE, no obstante, aún se deben realizar estudios con mayor población, para que los resultados tengan mayor peso.

Uso combinado y algoritmos predictivos: ROMA, CPH-I

Implicaciones clínicas y perspectivas

Durante los últimos años, los métodos más utilizados durante el cribado de masas endometriales han incluido anamnesis abdominal, ecografía transvaginal y la cuantificación del marcador CA 125 sérico^{xxxix}.

Se ha observado que el CA 125 tiene alta sensibilidad diagnóstica, pero baja especificidad, ya que puede elevarse en estados inflamatorios no malignos y condiciones fisiológicas como el embarazo, generando falsos positivos. En un estudio de Anastasi *et al.*, se examinaron muestras de sangre de 50 mujeres sanas, 17 con tumores ováricos benignos, 57 con endometrioma ovárico y 39 con cáncer de ovario. Los niveles de CA 125 aumentaron en pacientes con endometriosis ovárica y cáncer de ovario, pero no en otras masas benignas. En contraste, los niveles de HE4 no se elevaron en pacientes con endometriosis o masas benignas, pero sí en todos los pacientes con cáncer de ovario ($p = 0,05$)^{xl}.

Ante la necesidad de optimizar los métodos diagnósticos, se han evaluado los marcadores tumorales convencionales, como el CA 125 y HE4, en relación con factores no modificables, tales como la edad y el estado menopáusico. En particular, se ha observado que los niveles de HE4 aumentan con la edad en mujeres postmenopáusicas, lo que sugiere la necesidad de ajustar los valores de referencia teniendo en cuenta estos parámetros demográficos^{xli}.

El marcador HE4 en los últimos años se ha convertido en un marcador más prometedor en el diagnóstico precoz y preciso del CE, es más específico que el CA 125 y no se afecta ante los cambios menstruales ni enfermedades inflamatorias como la endometriosis; sin embargo, puede verse sobre expresado en el caso de mujeres de avanzada edad y con enfermedad renal crónica^{xlii}.

Los estudios que permiten comparar la efectividad de ambos marcadores combinados utilizan el puntaje de evaluación preoperatoria ROMA el cual incluye edad de la mujer, estatus menopáusico y valores séricos de CA 125 y HE4 en mujeres con un diagnóstico previo de neoplasia indeterminada por ecografía^{xliii}.

Moore *et al.*, desarrollaron el índice multivariado ROMA al combinar el nivel sérico de CA 125, HE4 y el estado menopáusico mediante un modelo de regresión logística. Este índice recibió la aprobación de la FDA para el diagnóstico del cáncer cervicouterino en 2010^{xliv} y se ha demostrado que tiene una capacidad predictiva superior a la de la detección individual de CA 125 o HE4^{xlv}.

Un metaanálisis de 13 estudios realizado por Cui *et al.*, en 2018 evaluó el índice ROMA en 5954 casos, mostró que tiene una sensibilidad del 90 %, una especificidad del 91 %, un AUC de 0,96, VPP del 90 % y un VPN del 93 %. Estos resultados indican que el índice ROMA proporciona una base confiable para el diagnóstico clínico del cáncer de ovario^{xlvi}.

El puntaje ROMA considera el estado menopáusico, lo que puede dar lugar a resultados variables; por lo tanto, la determinación del estado menopáusico es fundamental. Shen *et al.*, en 2019, afirmaron que el estado menopáusico se establece en función del tiempo de amenorrea y la combinación de niveles de FSH y estrógeno. Para futuras aplicaciones del ROMA, será necesario determinar el estado menopáusico de cada paciente; lo que requiere de una comunicación efectiva entre cada laboratorio y los médicos tratantes^{xlvii}.

En estudios más recientes ha sido validado el Copenhague Index CPH-I desarrollado por Karlsen *et al.*, en 2015, que también tiene como objetivo diferenciar neoplasias benignas y malignas en la etapa preoperatoria incluyendo ambos MT y la edad de la paciente. El Índice de Copenhague tiene la ventaja de no depender de la ecografía ni del estado menopáusico, y la variable edad es fácil de recopilar, sencilla y objetiva otras comparaciones entre índices (ROMA contra CPH-I) muestran desempeño similar o en algunos análisis ventaja para CPH-I por simplicidad (usando edad y marcadores, sin depender de ecografía/estado menopáusico)^{xlviii}.

Estos dos índices presentan valores bastante parecidos, dado que ambos se fundamentan en parte el CA125 y HE4^{xlix}. Ya que las concentraciones sanguíneas de CA125 y HE4 pueden ser influenciadas por diversos factores, como la edad, el hábito de fumar, los fibromas uterinos, el embarazo, la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y los cálculos en la vesícula biliar, esto impactará en los valores tanto del índice de Copenhague como de ROMA^l.

Tran *et al.*, en 2021 recopilaron datos de 475 pacientes con masas ováricas diagnosticadas, de estas, 408 presentaban tumores benignos, cinco tenían tumores

limítrofes y 62 tenían tumores malignos. Ambos índices exhibieron desempeños discriminatorios similares sin diferencias significativas ($p > 0,05$). Utilizando un punto de corte óptimo, las sensibilidades/especificidades de ROMA y CPH-I para la detección de cáncer de ovario fueron del 74,2 % y 91,8 %; 87,1 % y 78,5 %, respectivamente. El punto de corte óptimo para CPH-I fue del 1,89 %. AUC para ROMA y CPH-I fueron 0,882 (IC del 95 %: 0,849-0,909) y 0,898 (IC del 95 %: 0,867-0,924), respectivamente^{li}.

En general, CPH-I y ROMA tienen una sensibilidad y precisión similares. CPH-I no es idéntico a ROMA porque es independiente de la prueba de ultrasonido y del estado menopáusico. El estado menopáusico puede determinarse en función de la edad, la concentración hormonal o la amenorrea por año, por lo que el diagnóstico del estado menopáusico no ha sido estandarizado. Por lo tanto, CPH-I podría ser un método más simple para optimizar la gestión, al evaluar a mujeres con sospecha de cáncer endometrial y de anexos, incluyendo la edad en lugar del estado menopáusico^{lii}.

Song *et al.*, en 2023 realizaron una regresión estadística mediante la comparación de nomogramas de CPH-I y ROMA, para lo cual se obtuvo que el nomograma combinado tenía un AUC más alto que ambos elementos por sí solos^{liii}.

Saffarieh *et al.*, en 2022 evaluaron niveles séricos para HE4 de 170 pmol/L y CA 125 de 320 pmol/L fueron los puntos de corte óptimos obteniendo un VPN de 81 % y 82 % preoperatorios de CA 125 y HE4 en 110 mujeres, de 20 a 80 años, con diagnóstico de cáncer uterino desde estadio I al IV, a pesar de la limitante del tamaño de la muestra. Esto implicó que, en casos de CE y anexos, si el nivel sérico de HE4 es inferior a 140 pmol/L o el valor de CA 125 es inferior a 320 pmol/L es posible alcanzar una cirugía de citoreducción óptima en aproximadamente el 80 % de los casos^{liv}.

A pesar de los hallazgos presentados, esta revisión sobre CA 125 y HE4 en el diagnóstico y tratamiento del CE en etapas tempranas presenta varias limitaciones. En primer lugar, la variabilidad en los métodos de estudio y las poblaciones analizadas puede afectar la generalización de los resultados. Además, la falta de estudios observacionales y de gran tamaño limita la capacidad de establecer conclusiones firmes sobre la efectividad de estos biomarcadores en diferentes contextos clínicos. Se recomienda realizar investigaciones más robustas, que incluyan ensayos clínicos controlados y multicéntricos, para evaluar de manera más precisa el papel

de CA 125 y HE4 en el manejo del cáncer endometrial. También, puede generar beneficio el investigar la combinación de estos biomarcadores con otros factores clínicos y moleculares para mejorar la precisión del diagnóstico y la estratificación del riesgo en mujeres con sospecha de CE.

Conclusión

El marcador CA 125 ha demostrado ser menos específico y estable que HE4 para el diagnóstico de CE y de ovario, debido a que los niveles de este pueden variar significativamente ante factores como el ciclo ovárico, el embarazo o el uso de anticonceptivos. Estudios recientes indican que HE4 podría superar al CA 125 en sensibilidad para la detección del CE, con un rendimiento superior en estudios comparativos. En varios estudios y revisiones recientes HE4 muestra sensibilidad moderada, pero especificidad alta para detectar CE, por lo que es más útil como marcador de confirmación/estratificación que como cribado poblacional.

La combinación de CA 125 y HE4 ofrece una sensibilidad significativa para la detección del CE en estadios tempranos. Sin embargo, su uso conjunto no es ideal para la detección primaria, su uso se reserva para los casos sospechosos o ya diagnosticados, ya que aporta valor en la evaluación clínica, y en la predicción de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años.

La combinación de CA 125 y HE4 emerge como una estrategia prometedora para el diagnóstico y la evaluación preoperatoria del cáncer endometrial en etapas tempranas, mientras que, las herramientas predictivas como ROMA y CPH-I ofrecen una mejora adicional en la precisión diagnóstica. Sin embargo, se requiere una evaluación continua de su eficacia y coste-efectividad en entornos clínicos para su implementación óptima. Existe una necesidad de estudios observacionales, estandarización de puntos de corte con validación en poblaciones latinoamericanas; y en la práctica, validar los umbrales locales y ajustar por edad y función renal.

Financiamiento

No hubo fuentes de financiamiento.

Referencias bibliográficas

- i. Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I, Levine DA, Westin SN, Aoki D, *et al.* Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7(1):88. DOI: [10.1038/s41572-021-00324-8](https://doi.org/10.1038/s41572-021-00324-8)
- ii. Lu KH, Broaddus RR. Endometrial Cancer. Longo DL, editor. *N Engl J Med*. 2020;383(21):2053-64. DOI: [10.1056/NEJMr1514010](https://doi.org/10.1056/NEJMr1514010)
- iii. 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 A Cancer J Clinicians*. 2021;71(3):209-49. DOI: [10.3322/caac.21660](https://doi.org/10.3322/caac.21660)
- iv. Observatorio de Derechos Sexuales y Derechos Reproductivos (ORMUSA). Casos nuevos de cáncer prevalen en las mujeres (77.71 %). San Salvador, El Salvador. 2024;6T. Disponible en: <https://observadsdr.org/casos-nuevos-de-cancer-prevalen-en-las-mujeres-77-71/>
- v. Araujo Campos FD. Prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles en adultos mayores de 18 años con obesidad que consultan en el primer nivel de sistema de salud salvadoreño. Fecha de consulta: 3 de julio de 2024. Disponible en: <https://harvester.ues.edu.sv/vufind/Record/246053#description>
- vi. Desai S, Guddati AK. Carcinoembryonic Antigen, Carbohydrate Antigen 19-9, Cancer Antigen 125, Prostate-Specific Antigen and Other Cancer Markers: A Primer on Commonly Used Cancer Markers. *World J Oncol*. 2023;14(1):4-14. DOI: [10.14740/wjon1425](https://doi.org/10.14740/wjon1425)
- vii. Daix M, Angeles MA, Migliorelli F, Kakkos A, Martinez Gomez C, Delbecque K, *et al.* Concordance between preoperative ESMO-ESGO-ESTRO risk classification and final histology in early-stage endometrial cancer. *J Gynecol Oncol*. 2021;32(4):e48. DOI: [10.3802/jgo.2021.32.e48](https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e48)
- viii. Njoku K, Barr CE, Crosbie EJ. Current and Emerging Prognostic Biomarkers in Endometrial Cancer. *Front Oncol*. 2022; 12:890908. DOI: [10.3389/fonc.2022.890908](https://doi.org/10.3389/fonc.2022.890908)
- ix. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA A Cancer J Clinicians*. enero de 2024;74(1):12-49. DOI: [10.3322/caac.21820](https://doi.org/10.3322/caac.21820)
- x. Rendón-Becerra CA, Gómez-Bravo A, Erazo-Narváez AF, Ortiz-Martínez RA. Exactitud diagnóstica de una escala histeroscópica para la detección de cáncer endometrial en pacientes con sangrado posmenopáusico y engrosamiento endometrial. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2020;71(3):237-46. DOI: [10.18597/rcog.3445](https://doi.org/10.18597/rcog.3445)
- xi. Brooks RA, Fleming GF, Lastra RR, Lee NK, Moroney JW, Son CH, *et al.* Current recommendations and recent progress in endometrial cancer. *CA A Cancer J Clinicians*. 2019;69(4):258-79. DOI: [10.3322/caac.21561](https://doi.org/10.3322/caac.21561)

- xii. Koskas M, Amant F, Mirza MR, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri: 2021 update. *Intl J Gynecology & Obste.* 2021;155(S1):45-60. DOI: [10.1002/ijgo.13866](https://doi.org/10.1002/ijgo.13866)
- xiii. Angioli, R., Plotti, F., Capriglione, S. *et al.* The role of novel biomarker HE4 in endometrial cancer: a case control prospective study. *Tumor Biol.* 34, 571-576 (2013). <https://doi.org/10.1007/s13277-012-0583-0>
- xiv. María Olivares A, Carolina Pereyra D, Richardson D, Reyes O. Marcadores tumorales y su valor en ginecología. *cysa.* 2020;4(1):27-47. DOI: [10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47](https://doi.org/10.22206/cysa.2020.v4i1.pp27-47)
- xv. Duffy MJ. Biomarkers for prostate cancer: prostate-specific antigen and beyond. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM).* 2020;58(3):326-39. DOI: [10.1515/cclm-2019-0693](https://doi.org/10.1515/cclm-2019-0693)
- xvi. Hall C, Clarke L, Pal A, Buchwald P, Eglinton T, Wakeman C, *et al.* A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice. *Ann Coloproctol.* Diciembre de 2019;35(6):294-305. DOI: [10.3393/ac.2019.11.13](https://doi.org/10.3393/ac.2019.11.13)
- xvii. Lee T, Teng TZJ, Shelat VG. Carbohydrate antigen 19-9 — tumor marker: Past, present, and future. *WJGS.* 2020;12(12):468-90. DOI: [10.4240/wjgs.v12.i12.468](https://doi.org/10.4240/wjgs.v12.i12.468)
- xviii. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Raza M, Marnitz S, *et al.* ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2021. DOI: [10.1136/ijgc-2020-002230](https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-002230)
- xix. Bhatla N, Berek JS, Cuello M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne *et al.* Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 145(1):129-135. DOI: [10.1002/ijgo.12749](https://doi.org/10.1002/ijgo.12749)
- xx. 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. *Ann Oncol.* 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdv484](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv484)
- xxi. Fabbro M, Lamy PJ, Touraine C, Floquet A, Ray-Coquard I, Mollevi C. HE4 and CA-125 kinetics to predict outcome in patients with recurrent epithelial ovarian carcinoma: the META4 clinical trial. *Front Oncol.* 2024; 13:1308630 DOI: [10.3389/fonc.2023.1308630](https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1308630)
- xxii. Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, *et al.* HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn.* 2009;9(6):555-66. DOI: [10.1586/erm.09.39](https://doi.org/10.1586/erm.09.39)
- xxiii. Piatek S, Panek G, Lewandowski Z, Bidzinski M, Piatek D, Kosinski P, *et al.* Rising serum CA-125 levels within the normal range is strongly associated recurrence risk and survival of ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):102. DOI: [10.1186/s13048-020-00681-0](https://doi.org/10.1186/s13048-020-00681-0)
- xxiv. Kumar NU, Sridhar MG, Srilatha K, Habebullah S. CA 125 is a better marker to differentiate endometrial cancer and abnormal uterine bleeding. *Afr H Sci.* 2018;18(4):972. DOI: [10.4314/ahs.v18i4.17](https://doi.org/10.4314/ahs.v18i4.17)
- xxv. Kwon JS. Preoperative CA-125 in low-grade endometrial cancer: risk stratification and implications for treatment. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(5):e92. DOI: [10.3802/jgo.2019.30.e92](https://doi.org/10.3802/jgo.2019.30.e92)
- xxvi. Kubelac P, Craciun A, Jalba O, Gheorghie S, Lazar G, Ignat F, *et al.* Institutional results of oncoovarian Dx - a novel algorithm for the preoperative evaluation of adnexal masses. *J BUON.* 2020;25(3):1658-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862619/>
- xxvii. Panyavaranant P, Manchana T. Preoperative markers for the prediction of high-risk features in endometrial cancer. *World J Clin Oncol.* 2020 Jun;11(6):378-388. DOI: [10.5306/wjco.v11.i6.378](https://doi.org/10.5306/wjco.v11.i6.378)
- xxviii. Du K, Tang J. New Progress of CA125 Surveillance in Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *JBM.* 2024;12(05):35-44. DOI: [10.4236/jbm.2024.125004](https://doi.org/10.4236/jbm.2024.125004)
- xxix. Sroczyński G, Gogollari A, Conrads-Frank A, Hallsson LR, Pashayan N, Widschwendter M, *et al.* Cost-Effectiveness of Early Detection and Prevention Strategies for Endometrial Cancer—A Systematic Review. *Cancers.* 2020;12(7):1874. DOI: [10.3390/cancers12071874](https://doi.org/10.3390/cancers12071874)
- xxx. Hua L, Liu Y, Zhen S, Wan D, Cao J, Gao X. Expression and biochemical characterization of recombinant human epididymis protein 4. *Protein Expression and Purification.* 2014; 102:52-62. DOI: [10.1016/j.pep.2014.08.004](https://doi.org/10.1016/j.pep.2014.08.004)
- xxxi. Hernández-Silva CD, Villegas-Pineda JC, Pereira-Suárez AL. Expression and Role of the G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPR30/GPER) in the Development and Immune Response in Female Reproductive Cancers. *Front Endocrinol.* 2020;11:544. DOI: [10.3389/fendo.2020.00544](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00544)
- xxxii. Friese K, Kost B, Vattai A, Marmé F, Kuhn C, Mahner S, *et al.* The G protein-coupled estrogen receptor (GPER/GPR30) may serve as a prognostic marker in early-stage cervical cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(1):13-9. DOI: [10.1007/s00432-017-2510-7](https://doi.org/10.1007/s00432-017-2510-7)
- xxxiii. Mais V, Fais ML, Peiretti M, Fanni D, Massa E, Carboni G, *et al.* HE4 Tissue Expression as A Putative Prognostic Marker in Low-Risk/Low-Grade Endometrioid Endometrial Cancer: A Review. *Curr Oncol.* 10 de

- noviembre de 2022;29(11):8540-55. DOI: [10.3390/currncol29110673](https://doi.org/10.3390/currncol29110673)
- xxxiv. Khashchenko EP, Uvarova EV, Chuprynin VD, Pustynnikova MY, Fatkhudinov TK, Elchaninov AV, *et al.* Pelvic Pain, Mental Health and Quality of Life in Adolescents with Endometriosis after Surgery and Dienogest Treatment. *J Clin Med.* 2023;12(6):2400. DOI: [10.3390/jcm12062400](https://doi.org/10.3390/jcm12062400)
- xxxv. Angioli R, Capriglione S, Aloisi A, Luvero D, Cafà EV, Dugo N, *et al.* REM (Risk of Endometrial Malignancy): A Proposal for a New Scoring System to Evaluate Risk of Endometrial Malignancy. *Clinical Cancer Research.* 2013;19(20):5733-9. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-13-1376](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-1376)
- xxxvi. Yang Z, Zhou J, Wu J, Liu G, Xi Q. Function of homocysteine and HE4 in endometrial carcinoma: verified by prospective experiment. *Transl Cancer Res.* 2024;13(2):634-43. DOI: [10.21037/tcr-23-1559](https://doi.org/10.21037/tcr-23-1559)
- xxxvii. Liu J, Han L, Jiao Z. The diagnostic value of human epididymis protein 4 for endometrial cancer is moderate. *Sci Rep.* 2021;11(1):575. DOI: [10.1038/s41598-020-79960-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-79960-1)
- xxxviii. Cuesta-Guardiola T, Carretero AQ, Martínez-Martínez J, Cuñarro-López Y, Pereira-Sánchez A, Fernández-Corona A, *et al.* Identification and characterization of endometrial carcinoma with tumor markers HE4 and CA125 in serum and endometrial tissue samples. *J Turkish German Gynecol Assoc.* 2021;22(3):161-7. DOI: [10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0120](https://doi.org/10.4274/jtgga.galenos.2021.2020.0120)
- xxxix. Liest AL, Omran AS, Mikiver R, Rosenberg P, Uppugunduri S. Prospective study of the role of HE4 and CA125 in treatment and follow-up in ovarian cancer patients. *Obstet Gynecol Int J.* 2020;11(3):185-190. DOI: [10.15406/ogij.2020.11.00507](https://doi.org/10.15406/ogij.2020.11.00507)
- xl. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, *et al.* The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2024 DOI: [10.1186/1757-2215-6-44](https://doi.org/10.1186/1757-2215-6-44)
- xli. Cheng HY, Zeng L, Ye X, Ma RQ, Tang ZJ, Chu HL, *et al.* Age and menopausal status are important factors influencing the serum human epididymis secretory protein 4 level: a prospective cross-sectional study in healthy Chinese people. *Chinese Medical Journal.* 2020;133(11):1285-91 DOI: [10.1097/CM9.0000000000000785](https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000785)
- xlii. Carreras-Dieguez N, Glickman A, Munmany M, Casanovas G, Agustí N, Díaz-Feijoo B, *et al.* Comparison of HE4, CA125, ROMA and CPH-I for Preoperative Assessment of Adnexal Tumors. *Diagnostics.* 2022;12(1):226. DOI: [10.3390/diagnostics12010226](https://doi.org/10.3390/diagnostics12010226)
- xliii. Davenport C, Raia N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, *et al.* Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022; (7):CD011964. DOI: [10.1002/14651858.CD011964.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011964.pub2)
- xliv. 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. *Gynecologic Oncology.* 2009;112(1):40-6. DOI: [10.1016/j.ygyno.2008.08.031](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031)
- xlv. Wang H, Liu P, Xu H, Dai H. Early diagnosis of ovarian cancer: serum HE4, CA125 and ROMA model. *Am J Transl Res.* 2021;13(12):14141-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8748147/>
- xlvi. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *CMAR.* 2019;Volume 11:2545-51. DOI: [10.2147/CMAR.S199400](https://doi.org/10.2147/CMAR.S199400)
- xlvii. Shen Y, Zhao L, Lu S. Diagnostic performance of HE4 and ROMA among Chinese women. *Clinica Chimica Acta.* 2020;500:42-6. DOI: [10.1016/j.cca.2019.10.002](https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.10.002)
- xlviii. Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubská L, *et al.* A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer — An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecologic Oncology.* 2015;138(3):640-6. DOI: [10.1016/j.ygyno.2015.06.021](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.06.021)
- xliv. Minar L, Felsing M, Cermakova Z, Zlamal F, Bienertova-Vasku J. Comparison of the Copenhagen Index versus ROMA for the preoperative assessment of women with ovarian tumors. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2018; 140(2), 241-246. DOI: [10.1002/ijgo.12371](https://doi.org/10.1002/ijgo.12371)
- l. Kumari S. Serum Biomarker Based Algorithms in Diagnosis of Ovarian Cancer: A Review. *Ind J Clin Biochem.* 2018;33(4):382-6. DOI: [10.1007/s12291-018-0786-2](https://doi.org/10.1007/s12291-018-0786-2)
- li. Tran DT, Vo VK, Le MT, Chuang L, Nguyen VQH. Copenhagen Index versus ROMA in preoperative ovarian malignancy risk stratification: Result from the first Vietnamese prospective cohort study. *Gynecologic Oncology.* 2021;162(1):113-9. DOI: [10.1016/j.ygyno.2021.05.001](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.05.001)
- lii. Høgdall E. Approaches to the detection of ovarian cancer. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 2019;76(sup245):S49-53. DOI: [10.1080/00365513.2016.1208452](https://doi.org/10.1080/00365513.2016.1208452)

- liii. Song Z, Wang X, Fu J, Wang P, Chen X, Zhang D. Copenhagen index (CPH-I) is more favorable than CA125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA): Nomogram prediction models with clinical-ultrasonographic feature for diagnosing ovarian neoplasms. *Front Surg.* 2023; 9:1068492. [DOI: 10.3389/fsurg.2022.1068492](https://doi.org/10.3389/fsurg.2022.1068492)
- liv. Saffarieh E, Nassiri S, Mirmohammadkhani M. Predicting value of HE4 and CA125 markers for optimal cytoreductive surgery in ovarian cancer patients. *Eur J Transl Myol* 2022;32(3) [DOI: 10.4081/ejtm.2022.10671](https://doi.org/10.4081/ejtm.2022.10671)