



Juan Francisco Ruiz Escalera

## Utilización de HE-4 en la programación quirúrgica de pacientes con masa anexial: estudio de minimización de costes

Ruiz Escalera JF

UGC Intercentros de Laboratorio. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

Dirección para correspondencia: juanrues17@hotmail.com

### Resumen

**Introducción:** En la actualidad, hacemos uso de la determinación del CA-125 junto a las pruebas de imagen para intentar discriminar la naturaleza benigna o maligna de una masa pélvica, y en algunos casos programar la cirugía. Sin embargo, niveles discretamente elevados de CA-125 en pacientes en las cuales la ecografía no puede descartar benignidad, sitúan al clínico en la disyuntiva de realizar controles ecográficos y/o de marcadores seriados, solicitar pruebas radiológicas adicionales o bien derivar a la paciente a cirugía. Lo ideal sería disponer de algún parámetro que permitiera un diagnóstico y una programación quirúrgica correctos y adecuados.

**Objetivos:** Evaluar la proteína epididimal humana 4 (HE-4) en el diagnóstico diferencial de masa anexial y desarrollar un algoritmo que permita su uso en la programación quirúrgica de dichas pacientes. Realizar una evaluación económica (EE) mediante un análisis de minimización de costes tanto de la inclusión del HE-4 en la cartera de Servicio del Laboratorio, como del uso de una estrategia en el proceso de diagnóstico y programación quirúrgica respecto al protocolo utilizado actualmente en nuestro hospital.

**Métodos:** Estudio prospectivo realizado en 55 pacientes sometidas a cirugía o biopsia guiada por imagen debido a la presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico. Se desarrolló un estudio de las características diagnósticas de manera individual y combinada, y se calcularon las curvas de característica operativa del receptor (ROC) y se compararon las áreas bajo la curva (AUC). El estudio de minimización de costes para evaluar la inclusión del HE-4 en la cartera de Servicio del Laboratorio se realizó empleando los costes unitarios de la primera consulta y consultas sucesivas en el centro de Atención Primaria, la primera consulta y consultas sucesivas en centro hospitalario, la determinación de CA-125 y HE-4 y realización de ecografía vaginal y tomografía axial computarizada (TAC) con contraste. El estudio de minimización de costes para evaluar la mejor estrategia en el proceso de diagnóstico y programación quirúrgica se realizó usando un árbol de decisiones con tres estrategias y empleando los costes unitarios en base a la

estancia hospitalaria/día y el tipo de técnica quirúrgica (laparoscopia [LPS] o laparotomía [LPT]).

**Resultados:** El HE-4 presentó igual sensibilidad pero mayor especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y eficacia que el CA-125. El uso de la concentración sérica de CA-125 y HE-4 en función del estatus menopáusico se mostró como la mejor para la programación de las cirugías, disminuyendo el error en un 12,75%, y en aproximadamente el 20% las LPT realizadas en las pacientes con enfermedades ginecológicas benignas produciendo un ahorro total de 22 078,53 € (2453,17 €/paciente). La inclusión del HE-4 en la cartera de Servicio del Laboratorio junto al CA-125 mostró un ahorro de 10 522,93 € en un periodo de tres meses.

**Conclusiones:** La inclusión de HE-4 en la cartera del Servicio del Laboratorio, al mismo tiempo que su uso junto al CA-125 en la programación de las cirugías en pacientes con masa anexial, presenta grandes ventajas tanto para la paciente, ya que permite una mejora en el diagnóstico, una disminución del número de falsos positivos y una mejora en su calidad de vida (mejor elección del tipo de cirugía y disminución de días de hospitalización), como para el centro hospitalario, al que permite una importante reducción de costes asociados a pruebas innecesarias y a la hospitalización de las pacientes.

**Palabras clave:** Cáncer de ovario; Marcador tumoral; Laparoscopia; Laparotomía; Minimización de costes.

### **Use of HE-4 in surgical programming of patients with adnexal mass: cost-minimization study**

#### **Abstract**

**Introduction:** The determination of serum CA-125 levels is currently used, in addition to imaging tests, for the discrimination of the benign or malignant nature of a pelvic mass, and in some cases for surgical scheduling. However, slightly elevated levels of CA-125 in patients in which ultrasound cannot rule out benignity, forces the physician to choose between performing serial ultrasound scans and/or blood tests to determine marker levels, order additional radiological tests, or refer the patient for surgery. It would be ideal to have a marker that could allow correct diagnosis and adequate surgical scheduling.

**Objectives:** To evaluate the Human Epididymal Protein 4 (HE-4) in the differential diagnosis of adnexal masses and to develop an algorithm for use in the surgical programming of these patients. To perform an economic evaluation using cost-minimization analysis of both the inclusion of HE-4 in the laboratory, and of the implementation of a strategy in the diagnostic process and surgical scheduling with respect to the protocol currently used in our hospital.

**Methods:** Prospective study in 55 patients who were to undergo surgery or image-guided biopsy due to the presence of a suspicious adnexal mass of ovarian origin. A study of the diagnostic features was performed individually and in combination; ROC curves were calculated and the area under the curve (AUC) compared. The cost-minimization study to assess the inclusion of HE-4 in the labora-

tory was performed using the unit cost of the initial consultation and subsequent consultations in the primary care centre, initial consultation and subsequent consultations in the hospital, and determination of CA-125 and HE-4 and performance of vaginal ultrasonography and CT with contrast. The cost minimization study to evaluate the best strategy in the diagnosis and surgical scheduling was performed using a decision tree with three strategies and using unit costs based on hospital stay/day and the type of surgical technique performed- laparoscopy (LPS) or laparotomy (LPT).

*Results:* HE-4 showed equal sensitivity but higher specificity, PPV, NPV and efficiency than CA-125. Using serum CA-125 and HE-4 levels depending on menopausal status was found to be the best for surgery scheduling, decreasing the error by 12.75%, and in approximately 20% of LPT performed in patients with benign gynecological diseases, producing a total savings of 22,078.53 € (2 453,17 €/patient). The inclusion of HE-4 in the laboratory in combination with CA-125 showed savings of 10,522.93 € over a 3 month-period.

*Conclusions:* The determination of HE-4 levels in addition to CA-125 levels to aid in the scheduling of surgeries of patients with adnexal mass has great advantages for both the patient, allowing improved diagnosis, decrease in the number of false positives and an improvement of the quality of life (better choice of surgery and decreased hospital stay); and for the hospital, allowing significant reduction in costs associated with unnecessary tests and patient hospitalization.

*Keywords:* Ovarian cancer; Tumor marker; Laparoscopy; Laparotomy; Cost-minimization.

## Introducción

La incorporación de un test analítico en el catálogo de determinaciones del laboratorio puede modificar el manejo del paciente, y permitir replantearse y optimizar diferentes procesos asistenciales. En la actualidad, existe una gran preocupación por el incremento constante de los costes para el cuidado de la salud<sup>1</sup>.

Aunque clásicamente la inadecuación en la solicitud de las pruebas se refería a la demanda de un exceso de pruebas, hoy en día también se considera inadecuación al defecto en la solicitud de las pruebas, relacionándose con la eficiencia diagnóstica. La solución del primer caso claramente disminuirá el

gasto en el laboratorio, sin embargo la solución de la inadecuación por defecto generará un mayor gasto en el laboratorio, aunque habitualmente producirá un ahorro mayor en la sanidad que el caso anterior. Un instrumento muy utilizado para escoger el mejor método es la EE, que después de la evaluación clínica, es el procedimiento más utilizado para valorar diferentes tratamientos, servicios, políticas, reformas, proyectos, intervenciones y organizaciones de salud<sup>2,3</sup>.

El cáncer de ovario (CO) es el noveno tumor en incidencia en mujeres (204 499 casos/año), pero el cuarto en relación a la mortalidad (124 860 pacientes/año). En nuestro país, la incidencia se puede considerar alta (tasa

ajustada mundial en 2002: 9,9 nuevos casos/100 000 habitantes/año), con un ascenso lento pero constante desde los años sesenta. En 2012, se diagnosticaron 1887 defunciones a causa del cáncer de ovario, lo que representó el 4,42% de los cánceres entre las mujeres, ocupando el sexto lugar<sup>4-6</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoce principalmente seis tipos histológicos: serosos, mucinosos, endometrioides, células claras, células transicionales y células escamosas, siendo el adenocarcinoma seroso el más frecuente<sup>4,5</sup>.

El estadio en el momento del diagnóstico es un importante predictor de supervivencia. Desgraciadamente, no hay un método de detección precoz para estos tumores y la mayoría se diagnostican en estadios avanzados, donde la supervivencia a los cinco años es muy baja (0-20%).

La cirugía citorreductora (conjunto de maniobras quirúrgicas que tienen como objetivo reseca la mayor cantidad de tumor con intención curativa) es crucial en el tratamiento del CO, pues junto con la quimiosensibilidad al platino conforman los dos únicos factores independientes relacionados con la supervivencia que mantienen relevancia estadística<sup>4,5,7</sup>.

En la actualidad, el CA-125 es el marcador tumoral (MT) de elección en el CO. Las guías clínicas de las principales sociedades médicas oncológicas y de laboratorio, tanto europeas como americanas, lo incluyen como ayuda en la detección de carcinoma ovárico residual en pacientes que han recibido quimioterapia de primera línea pero no como método de detección precoz en pacientes asintomáticas. Su sensibilidad en CO se relaciona tanto con el estadio (I: 50-70%, II: 70-90% III y IV: > 90%), como con el tipo histológico,

presentando su máxima sensibilidad en los carcinomas serosos<sup>8-12</sup>. A pesar de ello, el CA-125 no es específico del CO y puede presentar niveles elevados en otros tipos de cánceres (pulmón, endometrio...) y procesos ginecológicos benignos (endometriosis, quistes, ovulación...), lo que limita su potencial como marcador. Otras causas de falsos positivos del CA-125 sérico son los derrames, sea cual sea su etiología, las hepatopatías y la insuficiencia renal<sup>13,14</sup>.

En el 2008, la FDA aprobó el uso de la HE-4 como marcador para monitorizar la recidiva o progresión del carcinoma epitelial de ovario. La HE-4 es una proteína de 11 kDa precursora de la proteína E4 secretada en el epidídimo que pertenece a una familia de inhibidores de la proteasa involucrados en la función inmunitaria<sup>15,16</sup>. Se encuentra sobreexpresada en los CO, especialmente en los de histología serosa y endometriode; y no suele elevarse en los carcinomas mucinosos. Sin embargo no es específico del CO, y se ha encontrado elevado en otras neoplasias, principalmente en el cáncer de pulmón y los adenocarcinomas endometriales. También se eleva en otros procesos benignos como la insuficiencia renal y los derrames<sup>17,18</sup>. A pesar de estas connotaciones, diferentes estudios han demostrado una mayor sensibilidad al CA-125 en estadios tempranos y una especificidad superior en el diagnóstico de pacientes con patología maligna ginecológica. De ahí que hayan declarado a la HE-4 como el marcador tumoral sustitutivo del CA-125, al menos en pacientes premenopáusicas.

Para mejorar la sensibilidad y especificidad de ambos marcadores, Moore et al. propusieron el uso de un algoritmo, el Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), que combina los niveles de HE-4, CA-125 y el estatus pre o

posmenopáusico de la mujer con masa pélvica, y cuyo objetivo es predecir la posibilidad de que esta sea maligna. Este algoritmo se basa en un análisis de regresión logística en mujeres premenopáusicas:

$$\text{Predictive index (PI)} = -12 + 2,38 \times \text{LN (HE-4)} + 0,626 \times \text{LN (CA-125)},$$

y posmenopáusicas:

$$\text{Predictive index (PI)} = -8,09 + 1,04 \times \text{LN (HE-4)} + 0,732 \times \text{LN (CA-125)},$$

$$\text{Predictive probability (PP)} = \frac{\exp^{(PI)}}{(1 + \exp^{(PI)})} \times 100.$$

Para detectar la mayoría de las neoplasias ováricas decide adoptar como riesgo unos índices con una especificidad del 75% PP igual o superior al 13,1 y 27,7 para mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas, respectivamente<sup>19</sup>.

El ROMA presenta una mayor eficacia global que el CA-125 y que la HE-4 en el diagnóstico de masas abdominales. Su uso en las pacientes premenopáusicas plantea ciertos problemas ya que la baja especificidad del CA-125 en

este grupo disminuye su valor. En pacientes posmenopáusicas el índice ROMA es más eficaz. En términos generales, mejora la especificidad del CA-125, pero disminuye con respecto al HE-4, por lo que en pacientes premenopáusicas la HE-4 parece ser suficiente para el diagnóstico de la patología ovárica maligna, sin aumentar los falsos positivos<sup>19,20</sup>.

Otra herramienta utilizada en el diagnóstico diferencial del CO es el Risk of Malignancy Index (RMI), un algoritmo sencillo introducido por Ian Jacobs que combina tres características prequirúrgicas: la concentración sérica de CA-125, el estado menopáusico (M) y la puntuación de la ecografía (U) (tabla 1). Cuando su valor supera el punto de corte establecido (*cut-off* > 200) se debe remitir a la paciente al especialista. Este algoritmo ha sido probado en estudios retrospectivos y prospectivos con resultados alentadores.

En la actualidad, en nuestro hospital hacemos uso de la determinación del CA-125 para intentar discriminar la naturaleza benigna o maligna de una masa pélvica y hacer un diagnóstico precoz del CO. En algunos casos el

**Tabla 1. Algoritmo Risk of Malignancy Index (RMI)**

*Cut-off* > 200: remitir al oncólogo

$$\text{RMI} = U \times M \times \text{CA-125}$$

Puntuación de la ecografía (U):

- 0 para score ECO de 0
- 1 para score ECO de 1
- 3 para score ECO de 2-5

Score ECO asigna un punto para cada característica:

- Quiste de ovario multiloculado
- Masa ovárica con componente sólido
- Lesión bilateral
- Ascitis
- Evidencia de enfermedad metastásica (M1) intraabdominal

Puntuación del estado menopáusico (M):

- 1 si menopausia
- 2 si posmenopausia

valor sérico del CA-125 ayuda a programar la cirugía en virtud de los probables hallazgos intraoperatorios sospechados prequirúrgicamente mediante ecografía y a veces también mediante resonancia magnética nuclear (RMN) y TAC abdominopélvicos. Los niveles discretamente elevados de CA-125, en masas pélvicas en las cuales la ecografía no puede descartar benignidad en función de los hallazgos, sitúa al clínico en la disyuntiva de realizar controles ecográficos y/o de marcadores seriados, solicitar pruebas radiológicas adicionales (lo que supone un aumento del gasto, así como la generación de un grado de ansiedad importante a la paciente) o bien derivar a la paciente a cirugía. Todo ello con objeto de no dejar sin diagnosticar un CO en estadios iniciales, donde la supervivencia es alta.

Nadie es ajeno al desajuste en la programación de quirófano que supone una biopsia intraoperatoria positiva para CO, lo que obliga a desprogramar el resto del parte de quirófano. Lo ideal sería disponer de algún parámetro, en nuestro caso MT, que nos permitiera programar con tranquilidad tumoraciones o masas pélvicas en el quirófano de Ginecología, mediante LPS si es factible, al no existir miedo de rotura de la tumoración en cavidad, y por otro lado programar en quirófano de Oncología aquellas masas con sospechas fundadas de malignidad, con el tiempo suficiente para realizar una cirugía de estadiaje sin desprogramar el resto de las intervenciones.

Es por esto que nos vemos en la necesidad de valorar la repercusión de la introducción de la HE-4 en el catálogo de determinaciones del laboratorio, y evaluar su incorporación en el proceso asistencial de las pacientes con sospecha de enfermedad ginecológica maligna. Al mismo tiempo, establecer

estrategias que permitan solucionar la problemática a la que el clínico se enfrenta diariamente implica estudiar una serie de parámetros en una población diana de cuyo análisis posterior pretendemos obtener información valiosa y eminentemente práctica, pues supondrá también ser más eficientes, con el consiguiente control del gasto.

## Objetivos

- Evaluar de manera prospectiva los niveles séricos del HE-4 y CA-125; y los valores del ROMA y RMI en el diagnóstico diferencial de masas anexiales.
- Evaluar la mejor estrategia, empleando los valores séricos de los MT, para utilizar en la programación del tipo de técnica quirúrgica (LPS o LPT) y realizar una EE con análisis de minimización de costes del uso de dicha estrategia en el proceso de diagnóstico y programación quirúrgica de las pacientes con sospecha de CO respecto al protocolo utilizado actualmente en nuestro hospital.
- Realizar una EE con análisis de minimización de costes de la inclusión del HE-4 en la cartera de Servicio del Laboratorio de nuestro hospital.

## Materiales y métodos

Estudio prospectivo realizado por la Unidad de Gestión Clínica (UGC) del Laboratorio y la UGC de Obstetricia y Ginecología del Hospital Regional Universitario de Málaga, entre noviembre de 2013 y abril de 2014. Un total de 55 pacientes fueron sometidas a cirugía o biopsia guiada por imagen debido a la presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico

diagnosticada por ultrasonografía, TAC y/o RNM.

En la selección de las pacientes se establecieron unos *criterios de inclusión* (pacientes que presenten una masa anexial, ascitis o cualquier sospecha de neoplasia ovárica y que sean programadas para cirugía para diagnóstico), y unos *criterios exclusión* (pacientes con niveles de creatinina superior a 1,5 mg/dl en el momento de la inclusión, pacientes con antecedentes de neoplasias epiteliales previas, pacientes diagnosticadas previamente de masa abdominal y que hayan recibido tratamiento por ello, pacientes de las cuales no se dispongan de los datos necesarios y pacientes que no firmen el consentimiento informado).

La extracción sanguínea se obtuvo el día de la realización de la cirugía o biopsia guiada por imagen. La determinación de CA-125 y HE-4 se realizó mediante inmunoensayo enzimático quimioluminiscente en el Cobas® 8000 Modular Analyzer Series (Roche®, EE. UU.) que integra tres módulos analíticos Cobas e-602. En ambas determinaciones la duración del test es de 18 minutos y está basada en el uso de un complejo tripropilamina-rutenio. La reacción de quimioluminiscencia para la detección del complejo de reacción se inicia mediante la aplicación de un voltaje a la solución de la muestra dando lugar a una reacción con una precisión controlada.

Todas las determinaciones se realizaron según las recomendaciones del fabricante. El cálculo del ROMA y RMI se realizó como se indicó anteriormente. Los puntos de corte para CA-125, HE-4 y ROMA fueron en premenopáusicas de  $< 100$  U/ml,  $< 70$  pmol/l y  $\leq 13,3\%$ , y en posmenopáusicas de  $< 35$  U/ml  $< 120$  pmol/l y  $\leq 27,7\%$  respectivamente. El punto de corte del RMI fue  $\leq 200$  para todos los casos.

Se realizó un estudio descriptivo de las variables y modelo de regresión logística. Se estimó la sensibilidad a diferentes especificidades y se calcularon las curvas ROC y se compararon las AUC. Además se realizó una evaluación económica con análisis de minimización de costes para la incorporación del HE-4 en el proceso asistencial de las pacientes con sospecha de enfermedad ginecológica maligna y en la programación quirúrgica de estas pacientes. El nivel de significación estadística se fijó en  $p < 0,05$ .

El manejo clínico de estas pacientes se realizó de forma independiente del valor de la HE-4, que permaneció desconocido por los ginecólogos. En todos los casos se obtuvo confirmación patológica del diagnóstico clínico y de ultrasonido. Todos los datos se analizaron con el software estadístico SPSS (versión 20.0, SPSS Inc., Chicago, EE. UU.).

### Estudio económico

En la actualidad, nuestro hospital no posee un algoritmo de pruebas o decisiones establecidas para el diagnóstico de CO, ya que existen una serie de condicionantes que pueden surgir durante dicho proceso que conllevan a cambios. Es por ello que consideramos necesario establecer un árbol de decisiones que permita:

- Un manejo clínico similar en todas las pacientes incluidas en el estudio.
- Ver la utilidad y valor de los MT en la programación de las diferentes cirugías a realizar.
- Hacer una evaluación económica correcta y real.

Se establecieron tres estrategias diferentes (figura 1) en función de los valores séricos de los MT que permitirán evaluar cuál será la mejor para utilizar

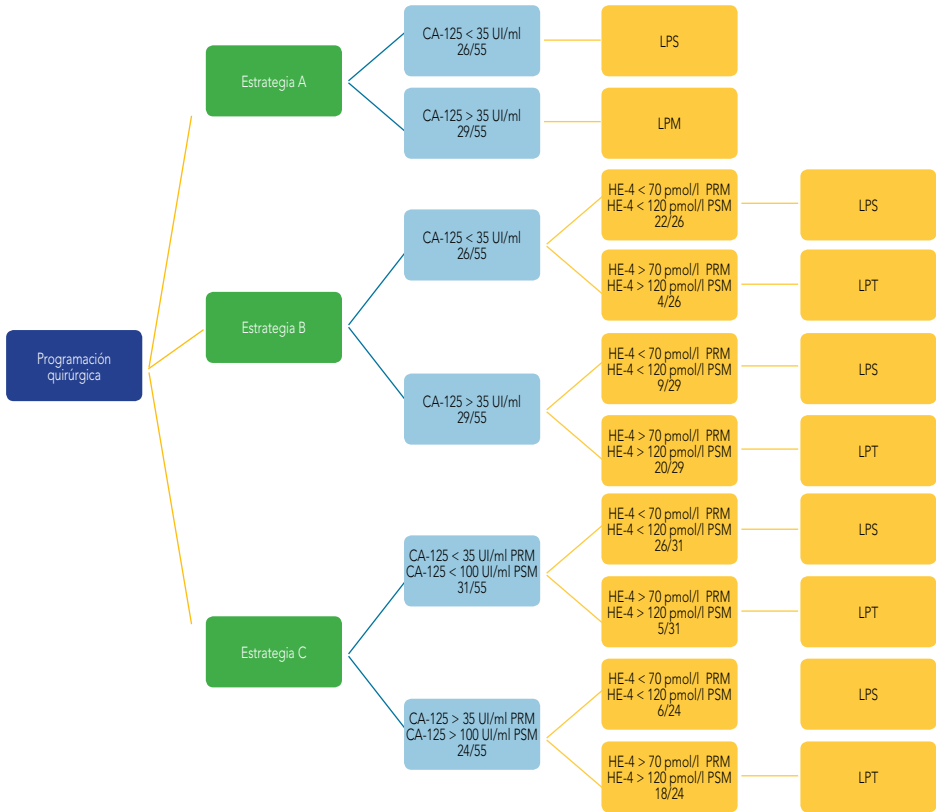


Figura 1. Árbol de decisiones para las estrategias A, B y C

en la programación de la técnica quirúrgica (LPS o LPT). El análisis de minimización de costes se llevó a cabo en función de la mejor estrategia.

### Estrategia A

Se basa en una única determinación sérica de CA-125 para la programación de las cirugías.

- Rama 1: todas las pacientes con presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico y CA-125 < 35 UI/ml se programarían para la realización de una LPS.
- Rama 2: todas las pacientes con presencia de masa anexial sospe-

chosa de origen ovárico y CA-125 > 35 UI/ml se programarían para la realización de una LPT.

### Estrategia B

Se basa en la determinación sérica del CA-125 y HE-4 para la programación de las cirugías.

- Rama 1: las pacientes con presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico y CA-125 < 35 UI/ml se programarían en función del valor sérico de HE-4:
  - Si HE-4 < 70 pmol/l o < 120 pmol/l en premenopáusicas o posme-



nopáusicas respectivamente, se programarán para la realización de una LPS.

- Si HE-4 > 70 pmol/l o > 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPT.
- Rama 2: las pacientes con presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico y CA-125 > 35 UI/ml se programarán en función del valor sérico de HE-4:
  - Si HE-4 < 70 pmol/l o < 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPS.
  - Si HE-4 > 70 pmol/l o > 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPT.

### Estrategia C

Se basa en la concentración sérica de CA-125 y HE-4 en función del estatus menopáusico para la programación de las cirugías.

- Rama 1: las pacientes con presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico y CA-125 < 35 UI/ml o < 100 UI/ml en posmenopáusicas o premenopáusicas respectivamente se programarán en función del valor sérico de HE-4:
  - Si HE-4 < 70 pmol/l o < 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPS.
  - Si HE-4 > 70 pmol/l o > 120 pmol/l en premenopáusicas o posme-

nopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPT.

- Rama 2: las pacientes con presencia de masa anexial sospechosa de origen ovárico y CA-125 > 35 UI/ml o > 100 UI/ml en posmenopáusicas o premenopáusicas respectivamente se programarán en función del valor sérico de HE-4.
  - Si HE-4 < 70 pmol/l o < 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPS.
  - Si HE-4 > 70 pmol/l o > 120 pmol/l en premenopáusicas o posmenopáusicas respectivamente se programarán para la realización de una LPT.

### Resultados

La media de edad de las pacientes incluidas en el estudio fue  $49,15 \pm 16,32$  años, con un rango comprendido entre 18 y 80 años, 32 en estatus premenopáusico y 23 en estatus posmenopáusico. El Servicio de Anatomía Patológica diagnosticó a 33 pacientes con enfermedades benignas (diez endometriosis, siete quistes, cuatro cistoadenomas serosos papilares, tres teratomas, cuatro cistoadenomas serosos mucinosos y cinco que se clasificaron como otros) y 22 con cáncer de ovario (nueve serosos, seis de células claras, cuatro *border-line*, uno mucinoso, uno endometroide y uno germinal). En cuanto al estadio del cáncer, nuevo de ellos se encontraban en un estadio precoz (I-II) y 13 en estadios avanzados (III-IV). Se observó presencia de derrame (ascítico, pleural o ascítico-pleural) en 16 mujeres, destacando que 11 (68,75%) se localizaron en pacientes con cáncer.

La presencia de cáncer de ovario no se asoció significativamente con la edad ( $p=0,27$ ) ni el estatus menopáusico ( $p=0,18$ ); sin embargo, sí se observó asociación significativa con la presencia de derrame ( $p<0,001$ ).

Las características diagnósticas de las variables estudiadas vienen determinadas en la tabla 2.

En pacientes con enfermedad benigna, el CA-125 se elevó en ocho casos (24,24%) mientras que HE-4 solo en cuatro (12,12%). El empleo conjunto de CA-125 y HE-4 redujo el número de falsos positivos a solo un caso (3,03%).

La mayor AUC en el diagnóstico diferencial entre enfermedad benigna y cáncer de ovario se obtuvo para ROMA Y HE-4 (0,92 y 0,90 respectivamente). La comparación de AUC-ROC entre las diferentes variables no mostró diferencias significativas.

### Estudio de costes

Se realizó tras hacer la evaluación de los MT séricos y los algoritmos ROMA

y RMI en el diagnóstico diferencial en masa anexial. Se estableció un diagrama de decisiones con tres estrategias (figura 1).

### Resultados de la estrategia A

Es la estrategia más próxima a la utilizada habitualmente en nuestro hospital. La programación del tipo de cirugía se distribuiría de la siguiente manera:

- 26 LPS: 22 en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y cuatro en CO (tres *border-line* y uno seroso E III-IV).
- 29 LPT: 11 en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y 18 en CO.

### Resultados de la estrategia B

La programación del tipo de cirugía se distribuiría de la siguiente manera:

- 31 LPS: 28 en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y tres en CO (tres *border-line*).

Tabla 2. Características diagnósticas de las variables

	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)	VPN (%)	Eficacia (%)	ROC-AUC IC (95%)
HE-4	81	87,9	78,2	88	83,6	0,90 (0,80 - 0,99)
CA-125	81	75,7	69,2	86,2	78,1	0,85 (0,75- 0,96)
ROMA	86,3	78,8	73	89,6	81,8	0,92 (0,83 -1,00)
RMI	68	90	83,3	79,4	80,7	0,88 (0,78 - 0,97)
HE-4 + CA-125	86,3	96,9	95	91,4	92,7	
HE-4 + ROMA	86,3	84,8	82,6	90,3	85,4	
CA-125 + ROMA	86,3	90,9	86,3	90,9	89	
HE-4 + CA-125 + ROMA	86,3	96,9	95	91,4	92,7	
HE-4 + CA-125 + ROMA + RMI	86,3	96,9	95	91,4	92,7	

AUC: áreas bajo la curva; IC: intervalo de confianza; RMI: Risk of Malignancy Index; ROC: curvas de característica operativa del receptor; ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm.

- 24 LPT: cinco en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y 19 en CO.

### Resultados Estrategia C

La programación del tipo de cirugía se distribuiría de la siguiente manera:

- 32 LPS: 29 en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y tres en CO (tres *border-line*).
- 23 LPT: cuatro en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas y 19 en CO.

### Análisis de minimización de costes en programación quirúrgica y estancia hospitalaria

Se realizó en base a dos variables: el número de días de estancia hospitalaria y el tipo de técnica quirúrgica (LPS o LPT). El principal inconveniente a la hora de realizarlo fue que, en nuestro hospital, la clasificación de los pacientes se realiza mediante el sistema de Grupos Relacionados por el Diagnóstico (GRD), y por lo tanto no pudimos obtener datos económicos en función del tipo de técnica quirúrgica. Es por ello que nos basamos en los datos obtenidos en la lista de precios públicos de los servicios sanitarios de la Comunidad de Madrid, y que se reflejan en la tabla 3.

**Tabla 3. Prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid**

Epígrafes		Concepto	Importe (€)
E03.1.1.4.138	54.11	Laparotomía exploratoria	839
E03.1.1.4.139	54.19	Otra laparotomía	727
E03.1.1.4.140	54.21	Laparoscopia	727
E03.1.1.4.165	65.25	Otra escisión local o destrucción laparoscópica de ovario	839

**Tabla 4. Precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía**

Actividad	Coste (€)
Estancia hospitalaria/día	495,59
Primera consulta en centro Atención Primaria	43,50
Consultas sucesivas en centro Atención Primaria	17,84
Primera consulta en centro hospitalario	114,12
Consultas sucesivas en centro hospitalario	54,58
Medición concentración CA-125 <sup>1</sup>	2,76
Medición concentración HE-4 <sup>1</sup>	6,60
Realización ecografía vaginal	36,92
Realización TAC con contraste	119,99

<sup>1</sup> Datos facilitados por la UGC del Laboratorio del Hospital Regional Universitario de Málaga.

La revisión del historial de las pacientes incluidas en el estudio determinó que el número de LPS y LPT correcto debería haber sido de 33 y 22 respectivamente. Los criterios actualmente establecidos por la UGC de Ginecología y Obstetricia mostraron la realización de 21 LPS (38,2%) y 34 LPT (61,8%), distribuidas de la siguiente manera:

- 21 LPS: 20 LPS en enfermedades ginecológicas benignas y una en CO.
- 34 LPT: 13 LPT en enfermedades ginecológicas benignas y 21 en CO.

Dichos criterios han dado como resultado que el 25,45% de las cirugías programadas durante la realización del estudio han sido incorrectas. Más concretamente, el 38,23% de las LPT se programaron en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas a las que se les podía haber realizado LPS, mientras que las LPT solo fueron incorrectas en un 5% de los casos.

El empleo de las diferentes estrategias hubiese llevado a un error general en la programación de las cirugías del:

- 27% usando la estrategia A (+1,55%).
- 14,50% usando la estrategia B (-10,95%).
- 12,70% usando la estrategia C (-12,75%).

En la programación de las LPT en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas el empleo de dichas estrategias hubiese producido un error del:

- 37,95% usando la estrategia A (-0,28%).
- 20,85% usando la estrategia B (-17,38%).
- 17,40% usando la estrategia C (-20,83%).

El uso de la **estrategia C** (la mejor) disminuyó el error en la programación quirúrgica en un 12,75%, y en aproxi-

madamente un 20% las LPT realizadas en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas. Nuestra EE, tras la revisión conjunta con los ginecólogos de las historias clínicas de las pacientes incluidas en nuestro estudio en función del tipo de técnica quirúrgica y teniendo en cuenta los precios unitarios aplicados en la Red de Centros de la Comunidad de Madrid, no mostró diferencias económicas en cuanto al empleo de una técnica u otra.

En cuanto a la estancia media, las pacientes sometidas a laparoscopia tuvieron una estancia media de  $2,81 \pm 3,092$  días; mientras que el de las pacientes sometidas a LPT fue  $11,19 \pm 6,25$  días. Consideramos que tener en cuenta la estancia media de todas las pacientes en el estudio puede ser una causa de error ya que las pacientes diagnosticadas de CO fueron sometidas a una cirugía mayor, y su proceso postoperatorio no se puede comparar con respecto a las pacientes con enfermedades ginecológicas benignas (tabla 5). Además, hay que señalar que todas las pacientes diagnosticadas de CO fueron intervenidas de manera correcta, por lo que nos centramos en el grupo de pacientes con enfermedades ginecológicas benignas donde el error a la hora de programar la cirugía es mayor.

La estancia media hospitalaria de las pacientes con enfermedad ginecológica benigna a las que se les realizó LPS fue de  $2,55 \pm 2,92$  días; mientras que a las que se les realizó LPT fue  $7,50 \pm 2,97$  días ( $p < 0,001$ ). El empleo de la estrategia C con respecto al protocolo actual hubiese reducido en nueve las LPT programadas en pacientes con enfermedades ginecológicas benignas. Teniendo en cuenta que la diferencia media en la estancia entre las pacientes sometidas a LPS respecto a LPT es de cinco días y que el **precio de la estancia hospitalaria según la**

**Tabla 5. Costes totales del empleo de las tres estrategias en la programación de la técnica quirúrgica en pacientes con masa anexial**

	Coste según técnica quirúrgica (€)	Coste según días de estancia hospitalaria (€)	Coste total (€)	Ahorro total (€)
Protocolo actual	39 985	217 796,93	257 781,93	-
Estrategia A	39 985	197 031,71	237 016,71	-20 765,22
Estrategia B	39 985	176 266,49	216 251,49	-41 530,44
Estrategia C	39 985	172 113,45	212 098,45	-45 683,48

Orden de 14 de octubre de 2005 (BOJA 210, de 27 de octubre de 2005) es de 495,59 € el ahorro total hubiese sido de 22 078,53 € (2453,17 €/paciente) (tabla 6).

#### Análisis de minimización de costes del uso de HE-4 en pacientes con sospecha de enfermedad ginecológica maligna

El CA-125 es el MT solicitado desde el Servicio de Ginecología y Obstetricia y de Atención Primaria ante la sospecha de una enfermedad ginecológica maligna. El principal inconveniente es que presenta un alto número de falsos positivos, principalmente en premenopáusicas. En la mayoría de los casos los valores séricos de CA-125 son cifras mínimamente elevadas principalmente asociadas a enfermedades

benignas, pero que conllevan la repetición de pruebas de imagen y analíticas que permitan un diagnóstico seguro y una tranquilidad para la paciente.

La inclusión del HE-4 en la cartera de Servicio del Laboratorio de nuestro hospital junto al CA-125 produciría un aumento en la especificidad. Este incremento reduciría el número de casos falsos positivos y por consiguiente el gasto que conlleva asociado al proceso diagnóstico en enfermedades ginecológicas malignas. Para evaluar el posible ahorro de la inclusión de un perfil que tuviese ambos MT se realizó un estudio de análisis de minimización de costes en el que comparamos el uso del actual perfil de MT en dicha patología con un perfil que incluiría el uso de CA-125 y HE-4. Para realizar la

**Tabla 6. Costes totales del empleo de las tres estrategias en la programación de la técnica quirúrgica en pacientes con enfermedad ginecológica benigna**

	Laparotomías realizadas	Estancia media hospitalaria (laparotomía)	Laparoscopias realizadas	Estancia media hospitalaria (laparoscopia)	Precio estancia hospitalaria/día (€)	Coste según días de estancia hospitalaria (€)	Ahorro total (€)
Protocolo actual	13	7,50	20	2,55	495,59	73 595,11	-
Estrategia A	11	7,50	22	2,55	495,59	68 688,76	-4906,35
Estrategia B	5	7,50	28	2,55	495,59	53 969,74	-19 625,37
Estrategia C	4	7,50	29	2,55	495,59	51 516,58	-22 078,53

EE empleamos como comparativa para ambos perfiles el actual mapa de proceso en el diagnóstico de enfermedades ginecológicas provenientes de dos ramas: Atención Primaria (AP) o de UGC Ginecología y Obstetricia (G) (figura 2). La EE se centró en el cálculo de los costes unitarios en una u otra rama de los casos de falsos positivos.

En el perfil actual solo se usa el CA-125, cuyo punto de corte es 35 UI/ml. Cuando se excede dicho valor, los facultativos realizan una nueva petición a las 3-4 semanas para evaluar la evolución del MT. La inclusión del HE-4 conllevaría la creación de un nuevo perfil que consistiría en la ampliación informática de la petición de manera automática del nuevo MT solo cuando el valor sérico del CA-125 supera el punto de corte establecido (35 UI/ml).

Los puntos de corte de HE-4 se establecieron en función del estado menopáusico de la paciente ( $> 70$  pmol/l en premenopáusicas y  $> 120$  pmol/l en posmenopáusicas).

El análisis de minimización de costes se realizó sobre el total de peticiones analíticas en pacientes con sospecha de enfermedad ginecológica maligna realizadas por AP y G durante los meses de marzo-mayo de 2014. El número total de peticiones fue de 957, de las cuales 815 tuvieron niveles séricos de CA-125  $< 35$  UI/ml y 142 niveles séricos  $> 35$  UI/ml. Teniendo en cuenta la especificidad individual del CA-125 y del uso combinado de CA-125 y HE-4 (tabla 2), el número de falsos positivos de todas las analíticas sería de 35 usando solo el CA-125 y de cuatro usando ambos MT. El análisis de mini-

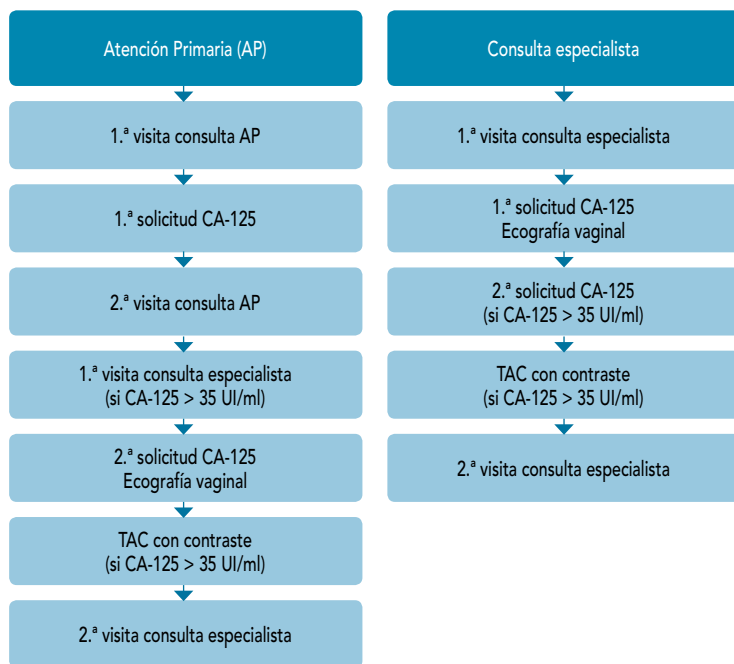


Figura 2. Mapa de procesos en el diagnóstico de enfermedades ginecológicas provenientes de dos ramas: de Atención Primaria o de UGC Ginecología y Obstetricia en función del marcador tumoral CA-125

mización de costes para los casos de falsos positivos mostró una diferencia de 10 522,93 € (339,44 €/caso falso positivo), entre el empleo del perfil con solo CA-125 y el uso de un perfil con ambos MT. Los precios aplicados a los diferentes procesos se recogieron de la Lista de Precios Públicos de los servicios sanitarios prestados por centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía, publicada según la Orden de 14 de octubre de 2005 (BOJA 210, de 27 de octubre de 2005) y que se muestra en la tabla 4. Los resultados del estudio de minimización de costes se muestran en la tabla 7.

## Discusión

La creciente problemática por el aumento del gasto en los hospitales está conduciendo a una falta de recursos económicos. Aunque el exceso de la demanda es la principal causa de este incremento en el gasto, actualmente en cifras de alrededor del 25-40%<sup>22</sup>, la inadecuación por defecto también está señalándose como otra causante debido al mayor gasto que genera en muchos procesos diagnósticos<sup>23,24</sup>. Es por ello necesario la realización de EE que nos permitan la elección de la alternativa más adecuada tanto en términos de costes como de consecuencias.

Actualmente, el CA-125 es el MT de elección en el CO; sin embargo su sensibilidad se relaciona con el estado y el tipo histológico y su baja especificidad da lugar a elevados porcentajes de falsos positivos. La inclusión del HE-4, con mayor sensibilidad y especificidad, en el diagnóstico de pacientes con patología maligna ginecológica, tanto individual como en combinación con el CA-125, presenta unanimidad en todas las publicaciones consultadas<sup>16,19,20</sup>. Nuestra evaluación confirmó estos datos, superando incluso las perspectivas iniciales. La alta especificidad alcanzada por el uso combinado de ambos MT (96,9%) durante el mismo disminuyó de manera considerable el número de casos falsos positivos. La reducción de 31 casos mostró una diferencia en costes totales de 10 522,93 € (339,44 €/caso falso positivo), confirmando que el proceso actual establecido en nuestro hospital es un claro caso de inadecuación por defecto, ya que, aunque la inclusión de un nuevo MT supone un mayor gasto para el Servicio del Laboratorio, las consecuencias posteriores en cuanto a ahorro son considerables.

Otro gran problema que se presenta actualmente durante el proceso de enfermedad ginecológica maligna es la elección del tipo de intervención quirúrgica. En nuestro hospital hacemos uso de la determinación del CA-

**Tabla 7. Resultados del estudio de minimización de costes por inclusión HE-4 en la cartera del Servicio de Laboratorio**

Solicitud de CA-125 marzo-mayo 2014 N= 957	CA-125 < 35 UI/ml N=815		Falsos positivos usando solo CA-125 N=35	Falsos positivos usando CA-125 y HE-4 N=4
	CA-125 > 35 UI/ml N= 142	Atención Primaria N=24		Atención Primaria N=6
Ginecología N=118			Ginecología N= 29	Ginecología N= 3
Coste falsos positivos (€)			$392,47 \times 6 \text{ (AP)} + 331,13 \times 29 \text{ (G)} = 2354,82 + 9602,77 = 11\ 957,59$	$404,67 \times 1 \text{ (AP)} + 343,33 \times 3 \text{ (G)} = 404,67 + 1029,99 = 1434,66$
Diferencia coste falso positivos (€)			10 522,93	

125 en algunos casos, pero su baja especificidad obliga a la realización de controles ecográficos, marcadores seriados y, en muchos casos, pruebas de imagen para programar la cirugía. Parece claro que la LPS presenta beneficios, por lo menos a corto plazo, con respecto a los procedimientos tradicionales abiertos. Esta cirugía se asocia a incisiones más pequeñas, menor dolor y una recuperación y convalecencia aceleradas. En cuanto a las desventajas, la mayoría de los estudios han mostrado tiempos operatorios significativamente más largos con la cirugía laparoscópica comparados con la técnica tradicional. Los estudios de análisis económicos publicados coinciden en que la cirugía mínimamente invasiva presenta mayores costes operatorios, pero menor coste asociado a terapéutica posquirúrgica y estancia hospitalaria<sup>21</sup>.

Nuestro estudio mostró la inclusión del HE-4 junto al CA-125 como herramientas útiles en la programación del tipo de técnica quirúrgica. El empleo combinado de ambos MT, ajustando los puntos de corte en función del estado menopáusico, resultó en una disminución del error general en la programación de las cirugías (12,75%) con respecto al protocolo actual (25,45%), mientras que en pacientes con enfermedades benignas el error a la hora de realizar la programación de las LPT se redujo al 17,40 %, mostrando una diferencia de -20,85% con respecto a la estrategia usada actualmente. El empleo de la mejor estrategia no mostró diferencias económicas respecto a los costes operatorios pero sí mostró una diferencia de cinco días de estancia media menos entre las pacientes sometidas a laparoscopia con respecto a la laparotomía, y por tanto una reducción en costes de 2453,17 €/paciente.

Hay que destacar al mismo tiempo como limitación del estudio económico

que no se incluyeron los costes en cuanto a medicamentos, pruebas de imagen y analíticas realizadas o complicaciones postoperatorias, que aumentarían la diferencia en coste entre ambas técnicas quirúrgicas. Es en este concepto de coste postoperatorio extrahospitalario donde reside una de las mayores ventajas de la cirugía laparoscópica. También es necesario mencionar el concepto de «coste-oportunidad» asociado a estos distintos abordajes. Al ser mayor el tiempo hospitalario en la cirugía tradicional, estamos negando oportunidad para usar estos recursos hospitalarios para la resolución de patología programada en espera.

## Conclusiones

La HE-4 es el marcador tumoral de elección en el diagnóstico diferencial de cáncer de ovario, con mayor especificidad, valor predictivo y eficiencia que CA-125. Su inclusión en la cartera del Servicio del Laboratorio mediante la creación de un perfil junto al CA-125, y utilizando dos puntos de corte distintos en función del estatus menopáusico, permite una reducción en costes considerable tanto en el proceso de diagnóstico de enfermedades malignas como en los gastos asociados al postoperatorio debido a la mejora en la programación de la técnica quirúrgica a emplear.

## Agradecimientos

A la doctora Marta Martínez Díez por su colaboración y ayuda en la realización de este estudio, sin la cual no hubiera sido posible, y a don Jesús Borrero por su apuesta y apoyo incondicional en este proyecto y en estos dos investigadores noveles con poca experiencia pero que intentan suplirla con esfuerzo y dedicación.



## Bibliografía

1. Frenk J. La transición de la atención a la salud. En: Innovaciones de los sistemas de salud. Una perspectiva internacional. México: Panamericana; 1995. p.12-18.
2. Detsky AS, Naglie IG. A clinician's guide to cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med.* 1990;113:147-154.
3. Drummond M. Métodos para la evaluación económica de los programas de atención de la salud. En: Drummond M (ed.). *Economía de la salud.* Madrid: Ediciones Díaz de Santos; 1991. p. 7-21, 31-90, 57-90, 91-138.
4. Colombo N, Pieretti M, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. ESMO guidelines working group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21:23-30.
5. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Ovarian cancer. Version 1.2008. En: National Comprehensive Cancer Network [en línea] [consultado el 13/02/2015]. Disponible en: [http://www.nccn.org/professional/physician\\_gls/PDF/ovarian/pdf](http://www.nccn.org/professional/physician_gls/PDF/ovarian/pdf)
6. Anuario Estadístico de España 2013. Defunciones según la Causa de la Muerte. En: Instituto Nacional de Estadística [en línea] [consultado el 13/02/2015]. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p417&file=inebase&L=0>
7. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43.
8. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA-125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10:489-93.
9. NI H Consensus Development Panel on Ovarian Cancer: NI H Consensus Conference, Ovarian Cancer: screening, treatment and follow-up. *JAMA.* 1995;273:491-7.
10. Holdenrieder S, Molina R, Gion M, Gressner A, Troalen F, Auge JM, et al. Alternative antibody for the detection of CA-125 antigen: a European multicenter study for the evaluation of the analytical and clinical performance of the Access OV Monitor assay on the UniCel Dxl 800 Immunoassay system. *Clin Chem Lab Med.* 2008;46:589-99.
11. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpas J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA-125 in ovarian cancer: European group on tumor markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15:679-91.
12. Grover S, Koh H, Weideman P, Quinn MA. The effect of menstrual cycle on serum CA-125 levels: a population study. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1379-81.
13. Molina R, Auge JM, Bosch X, Marrades R, Vinolas N, Carcereny E, et al. Mucins CA-125, CA 199, CA 15.3, and TAG 72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumor Biol.* 2008;29: 371-80.
14. Molina R, Auge JM, Bosch X, Escudero JM, Vinolas N, Marrades R, et al. Usefulness of serum tumor markers, including progastrin-releasing peptide in patients with lung cancer: correlation with histology. *Tumor Biol.* 2009;30:121-9.

15. Bingle L, Singleton V, Bingle CD. The putative ovarian tumour marker gene HE-4 (WFDC2), is expressed in normal tissues and undergoes complexed alternative splicing to yield multiple protein isoforms. *Oncogene*. 2002;21:2768-73.
16. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE-4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63:3695-700.
17. Galgano M, Hampton G, Frierson H. Comprehensive analysis of HE-4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology* 2006;19:847-853.
18. Drapkin R, Henning von Horsten H, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4(HE-4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res*. 2005;65:6.
19. Moore R, McMeekin D, Brown A, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE-4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112:40-6.
20. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, et al. HE-4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA-125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumor Biol*. 2011;32:1087-1095.
21. Argüello R. Costos comparativos entre laparoscopia ginecológica ambulatoria y cirugía ginecológica por laparotomía. *Rev Colomb Obstet y Ginecol*. 1999;50:101-105.
22. Independent review chaired by Lord Carter of Coles. Report of the second phase of the review of NHS pathology services in England. En: *The National Archives* [en línea] [consultado el 13/02/2015]. Disponible en: <http://goo.gl/Ab0EII>
23. Jackson BR. Managing laboratory test use: principles and tools. *Clin Lab Med*. 2007;27:733-48.
24. Salinas M, López-Garrigós M, Pomaes F, Lugo J, Asencio A, López-Penabad L, et al. Serum calcium (S-Ca), the forgotten test: preliminary results of an appropriateness strategy to detect primary hyperparathyroidism (pHPT).