

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 657**

51 Int. Cl.:

**G01N 33/84** (2006.01)

**A61B 8/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.03.2015 PCT/JP2015/059693**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15147284**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.03.2015 E 15770240 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3124977**

54 Título: **Método de adquisición de datos para determinar la probabilidad de que un quiste endometriósico ovárico sea canceroso, y dispositivo de diagnóstico para el mismo**

30 Prioridad:

**28.03.2014 JP 2014070166**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**08.10.2019**

73 Titular/es:

**CELLSPECT CO., LTD. (100.0%)  
Morioka New Technology and, Business Creation  
Support Centre, 1-10-82 kitaiioka  
Morioka-city, Iwate 0200857, JP**

72 Inventor/es:

**KOBAYASHI, HIROSHI;  
YOSHIMOTO, CHIHARU;  
TAKAHAMA, JUNKO y  
IWABUCHI, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

**LINAGE GONZÁLEZ, Rafael**

ES 2 726 657 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Método de adquisición de datos para determinar la probabilidad de que un quiste endometriósico ovárico sea canceroso, y dispositivo de diagnóstico para el mismo

5

### Campo técnico

La presente invención se refiere a un método de adquisición de datos para determinar la probabilidad o posibilidad de cancerización o carcinogénesis de quistes ováricos endometriósicos y a un dispositivo de diagnóstico para el mismo.

10

### Técnica anterior

La endometriosis es una enfermedad ginecológica frecuente que se produce en una de cada diez mujeres. El quiste ovárico endometriósico (quiste ovárico benigno, también denominado "quiste de chocolate") es un tipo de endometriosis y es una enfermedad en la que la endometriosis se desarrolla en el ovario y la sangre de la endometriosis se acumula para formar un quiste.

15

Se notifica que aproximadamente el 1% de los quistes ováricos endometriósicos se canceran dando lugar a cáncer de ovario ("cáncer de ovario asociado a endometriosis EAOC" que es un nombre genérico del cáncer de ovario que se produce a partir de endometriosis). Desde el punto de vista epidemiológico, si el quiste tiene un diámetro de más de 6 cm y se agranda repentinamente en un corto periodo de tiempo, se recomienda la extirpación para las pacientes de 45 años de edad o más debido al alto riesgo de carcinogénesis.

20

Sin embargo, se notificó que el porcentaje de casos que se diagnostican como tumor maligno real tras la cirugía fue de sólo aproximadamente el 1%. En otras palabras, se forzó a un número mayor de tratamientos invasivos innecesarios. Por tanto, ahora, se determina primero la probabilidad de cancerización mediante la evaluación morfológica del quiste usando un dispositivo de diagnóstico ecográfico u obtención de imágenes por resonancia magnética nuclear (IRM).

25

30

El documento de patente 1 da a conocer un método de diagnóstico de cáncer de ovario mediante la detección de la sobreexpresión de un biomarcador específico que se sobreexpresa selectivamente en cáncer de ovario.

El documento no de patente 1 describe el hecho de que los factores genéticos que se cree que están implicados en el desarrollo de cáncer de ovario asociado a endometriosis ("EAOC") son la mutación del gen de PTEN y la fuerte expresión del gen de HNF-1b o similares, mientras que en el caso de los quistes ováricos endometriósicos, son la concentración de hierro libre en el fluido quístico (usando una cantidad de producción de peróxido lipídico como indicador) y que el valor de marcador del estrés oxidativo se hace significativamente mayor en comparación con otros quistes ováricos benignos, y por tanto, el documento no de patente 1 sugiere que hay una probabilidad de acumulación de daño de ADN que se produce por estrés oxidativo relacionado con el hierro libre en el fluido del quiste ovárico endometriósico y que conduce a carcinogénesis en células epiteliales de endometriosis.

35

40

El documento no de patente 2 describe un método para adquirir datos para determinar la probabilidad de cancerización de un quiste que comprende medir, a partir de fluido quístico obtenido mediante punción transvaginal, la concentración de hierro libre.

45

El documento no de patente 3 describe métodos en los que el contenido en hierro de los quistes endometriósicos está asociado a carcinogénesis.

50

### Documentos de la técnica anterior

#### Documentos de patente

Documento de patente 1: JP-A1-2008-506123 (publicado el 28 de febrero de 2008)

55

#### Bibliografía no de patente

Documento no de patente 1: Masanori Bandai *et al.*, Japan Society of Endometriosis Journal, Vol. 31, págs. 65-69, 2010;

60

Documento no de patente 2: Izuka M *et al.*, «Chemical assay of iron in ovarian cysts, a new diagnostic method to evaluate endometriotic cysts», Gynecologic and obstetric investigation, Karger, Basel, CH, vol. 46, n.º 1, 1 de junio de 1998 (1998-06-01), páginas 58-60;

65

Documento no de patente 3: K. Yamaguchi *et al.*: «Contents of Endometriotic Cysts, especially the high

concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through el iron-induced persistent oxidative stress», Clinical cancer research, vol. 14, n.º 1, 1 de enero de 2008 (2008-01-01), páginas 32-40.

**Sumario de la invención**

5

**Problemas que va a resolver la invención**

10 Sin embargo, es difícil distinguir realmente entre quiste ovárico endometriósico benigno y quiste ovárico endometriósico canceroso mediante la evaluación morfológica de los quistes llevada a cabo por el dispositivo de diagnóstico ecográfico o IRM. Por tanto, en la práctica, se inyecta un agente de contraste en la paciente en el momento de la operación de obtención de imágenes por IRM (prueba de IRM con contraste) para reconocer las partes cancerosas. Esta prueba, sin embargo, impone una carga excesiva sobre una paciente y no puede llevarse a cabo en una consulta externa habitual.

15 En el método dado a conocer en el documento de patente 1, es imposible determinar si el cáncer de ovario se deriva o no de quiste ovárico endometriósico. De hecho, es imposible determinar si el quiste ovárico endometriósico es benigno o canceroso mediante el método del documento de patente 1.

20 Hasta ahora, el método de obtención de imágenes por IRM con contraste es sólo un método establecido para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico. Muchas pacientes que tienen quistes ováricos endometriósicos se someten a una operación quirúrgica para extirpar el quiste ovárico endometriósico aunque el quiste no sea canceroso, teniendo en cuenta la probabilidad de cancerización futura.

25 Por otra parte, el examen de IRM con contraste no puede llevarse a cabo frecuentemente, de modo que hay peligro de que se no se detecten casos cancerosos. La valoración precisa de si el quiste ovárico endometriósico es realmente canceroso o no puede realizarse sólo mediante examen patológico de un tejido extraído.

30 La presente invención se realizó en vista de los problemas anteriores. Un objeto de la presente invención es proporcionar un método para adquirir datos que puedan ser indicativos para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico.

**Medios para resolver los problemas**

35 Tal como se mencionó anteriormente, hay un documento que notifica un hecho tal como que la acumulación de lesión génica en las células epiteliales de endometriosis producida por estrés oxidativo, tal como hierro libre de alta concentración en el líquido quístico del quiste ovárico endometriósico, conducirá a carcinogénesis del quiste ovárico endometriósico (tal como el documento no de patente 1).

40 Los presentes inventores se centran en una relación entre el estrés oxidativo debido a “hierro” en el contenido líquido (a continuación en el presente documento, “fluido quístico”) del quiste ovárico endometriósico y un mecanismo de carcinogénesis del quiste ovárico endometriósico, y a través de la cual puede ser posible determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico mediante el nivel de concentración de hierro en el fluido quístico. Tras intensos estudios basados en esta hipótesis, los presentes inventores encontraron por primera vez y sorprendentemente un hecho tal como que la concentración de hierro en el fluido quístico de un quiste ovárico endometriósico canceroso es significativamente “inferior” que la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico benigno. La presente invención se ha completado mediante este hallazgo novedoso.

50 Por tanto, con el fin de resolver los problemas anteriores, la presente invención proporciona un método para adquirir datos que pueden usarse para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico, que incluye una etapa de medición para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quiste ovárico de enfermedades. El método según la presente invención se caracteriza porque la determinación se realiza mediante cualquiera de los siguientes criterios (a) a (c):

55 (a) se determina la probabilidad de cancerización cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico es mayor de 0 mg/l y es igual a o menor de 63 mg/l;

60 (b) se determina la probabilidad de cancerización cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico es mayor de 0 mg/l y es igual a o menor de 63 mg/l;

(c) se determina la probabilidad de cancerización cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico es mayor de 0 mg/l y es igual a o menor de 10 mg/l,

65 el método incluye una etapa de medir la razón de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico en el que:

- se determina que no hay probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico no es inferior a 1/1,
- se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es inferior a 1/1.

El método de adquisición de datos según la presente invención incluye por tanto una etapa de medición para medir la razón de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

La presente invención también proporciona un dispositivo de diagnóstico para diagnosticar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico tal como se define en la reivindicación 4 independiente, caracterizado en especial porque comprende al menos una unidad de medición para medir la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

En el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, la unidad de medición para medir la concentración de hierro tiene una sonda que puede insertarse en la vagina de un sujeto.

El dispositivo de diagnóstico según la presente invención puede incluir además una unidad de determinación que puede realizar cualquiera de las siguientes determinaciones (A) a (C):

(A) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración del hierro total en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(B) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración del hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(C) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración del hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l.

En el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, la unidad de medición para medir la concentración de hierro puede usarse para medir la razón de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

El dispositivo de diagnóstico según la presente invención puede tener una unidad de formación de imágenes para visualizar los quistes ováricos endometriósicos.

En el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, puede disponerse una sonda de la unidad de formación de imágenes en un elemento de inserción que puede insertarse en la vagina de un sujeto.

En el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, la unidad de formación de imágenes puede ser una unidad de formación de imágenes ecográfica.

El dispositivo de diagnóstico según la presente invención puede tener además una parte de recogida o toma de muestras del fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos.

### **Efecto de la invención**

El método de adquisición de datos según la presente invención permite adquirir datos para determinar la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos midiendo la concentración de hierro en el quiste. Por tanto, es posible determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico partiendo de la base de los datos adquiridos mediante el método de adquisición de datos según la presente invención. La posibilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos puede diagnosticarse midiendo la concentración de hierro en el quiste mediante el dispositivo de diagnóstico según la presente invención.

Mediante el dispositivo de diagnóstico y el método de adquisición de datos según la presente invención, también es posible medir la concentración de hierro en el quiste en tiempo real usando un método no restringido, indoloro y no invasivo. Por tanto, el método de adquisición de datos y el aparato de diagnóstico según la presente invención contribuyen en gran medida con la práctica clínica.

Debe observarse que el método anterior se usa solo para determinar la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos, pero no es un método de diagnóstico definitivo para saber si el quiste ovárico endometriósico es canceroso o no. El diagnóstico definitivo para saber si los quistes ováricos endometriósicos son cancerosos o no debe realizarse mediante diagnósticos histopatológicos.

### **Breve descripción de los dibujos**

[La figura 1] es un gráfico que muestra los resultados de una diferencia en los valores promedio de la concentración de hierro total en el fluido quístico entre el grupo de quiste ovárico endometriósico (a continuación en el presente documento, grupo sin cáncer) y un grupo en el que el quiste ovárico endometriósico se convierte en cáncer de ovario (a continuación en el presente documento, grupo de cáncer), sometido a prueba mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney).

[La figura 2] es un gráfico que muestra los resultados de espectros de absorción eléctrica del fluido quístico medidos en el grupo sin cáncer y el grupo de cáncer.

[La figura 3] es un gráfico que muestra los resultados de una diferencia en los valores promedio de la concentración de hierro hémico en el fluido quístico entre el grupo sin cáncer y el grupo de cáncer, sometido a prueba mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney).

[La figura 4] es un gráfico que muestra los resultados de una diferencia en los valores promedio de la concentración de hierro libre en el fluido quístico entre el grupo sin cáncer y el grupo de cáncer, sometido a prueba mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney).

[La figura 5] es un gráfico que muestra los resultados de una diferencia en los valores promedio de la razón de sensibilidad (= D.O.620 nm/D.O.580 nm) en el fluido quístico entre el grupo sin cáncer y el grupo de cáncer, sometido a prueba mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney).

[La figura 6] (a) es un dibujo ilustrativo que muestra una estructura de una sonda de una unidad de medición de la concentración de hierro del dispositivo de diagnóstico según realizaciones de la presente invención, y (b) y (c) son dibujos ilustrativos que muestran estructuras de la sonda y la parte de formación de imágenes de las unidades de medición de la concentración de hierro del dispositivo de diagnóstico según realizaciones de la presente invención.

### Descripción de la invención

Ahora se describirá la presente invención en detalle haciendo referencia a realizaciones de la presente invención. La presente invención no se limita a las realizaciones, sino que puede modificarse dentro del alcance de invención definida en las reivindicaciones. Un intervalo numérico expresado mediante "A a B" significa "más de A y menos de B" (extremos incluidos) a menos que se indique otra cosa.

#### 1. Método de adquisición de datos

El método de adquisición de datos según la presente invención (a continuación en el presente documento, "método de adquisición de datos de la presente invención") es un método para adquirir datos que se usa para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico e incluye al menos una etapa de medir la concentración de hierro en el fluido quístico en el quiste ovárico endometriósico ("etapa de medición de la concentración de hierro").

El método de adquisición de datos según la presente invención puede llevarse a cabo mediante cualquier etapa y no está limitado particularmente, siempre que contenga la etapa de medición de la concentración de hierro para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos. La etapa de determinación que efectúa un doctor o médico no está incluida en el método de adquisición de datos de la presente invención.

El doctor o médico puede determinar la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos partiendo de la base de los datos adquiridos mediante el método de adquisición de datos de la presente invención. En la práctica, la determinación se realiza tal como se define en la reivindicación 1 independiente y en especial mediante al menos uno de los siguientes criterios (a) a (c):

(a) se determina la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico no es inferior a 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(b) se determina la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico no es inferior a 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(c) se determina la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico no es inferior a 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l.

La valoración o el criterio anterior se basa en el hallazgo inesperado de que la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico canceroso es significativamente "menor" que la del quiste ovárico endometriósico benigno. Este hallazgo lo realizaron por primera vez los presentes inventores.

Se desconoce el mecanismo asociado con este hallazgo, pero los presentes inventores creen que el siguiente es un motivo por el que la concentración de hierro de los quistes ováricos endometriósicos cancerosos es “menor” que la de los quistes ováricos endometriósicos benignos: De hecho, habitualmente, la mayor parte de las células de la endometriosis morirán antes de convertirse en cancerosas o de que se produzca cancerización u

5

oncogénesis porque la concentración de hierro en el fluido quístico es alta. Por el contrario, cuando las células de la endometriosis producen una enzima de detoxificación contra el estrés oxidativo y por tanto se potencia la capacidad de tratar el hierro de las células de endometriosis (en este caso, la concentración de hierro en el fluido quístico disminuye), las células de endometriosis no mueren, sino que continúan la supervivencia manteniendo la inestabilidad genética hasta la cancerización final.

10

#### 15 1-1. Etapa de medición de la concentración de hierro

La etapa de medición de la concentración de hierro es una etapa para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos. El método para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos usado en la etapa de medición de la concentración de hierro no se limita al método específico, sino que puede ser cualquier método siempre que pueda medirse la concentración de hierro en el fluido quístico.

20

El “fluido quístico del quiste ovárico endometriósico” significa un líquido acumulado en el quiste ovárico endometriósico. La “medición de la concentración de hierro en el fluido quístico” puede llevarse a cabo “*in vitro*” en que se recoge una muestra del fluido quístico de un sujeto que tiene quistes ováricos endometriósicos para medir la concentración de hierro en el fluido quístico, o “*in vivo*” en que la concentración de hierro en el fluido quístico se mide en un estado tal que el fluido quístico está encapsulado en el quiste ovárico endometriósico del sujeto.

25

El “hierro” que se mide en la etapa de medición de la concentración de hierro puede ser al menos un elemento seleccionado del grupo que consiste en el hierro total, el hierro hémico y el hierro libre (hierro no hémico).

30

“Hierro total” se refiere a todos los átomos de hierro que están presentes en el fluido quístico. La concentración de hierro total del líquido quístico puede medirse mediante cualquier método conocido, pero no se limita a un método específico siempre que pueda medirse la concentración de hierro total. Métodos conocidos para medir la concentración de hierro total en el fluido quístico “*in vitro*” son, por ejemplo, que la concentración de hierro total del líquido quístico puede medirse mediante el método de espectrometría de emisión óptica con ICP (plasma de acoplamiento inductivo: plasma acoplado inductivamente) que se usa en los ejemplos descritos a continuación (véase Analytical Techniques for Clinical Chemistry, Methods and Applications, págs. 281-283 John Wiley & Sons, Inc, 2012, ISBN: 1118271831, 9781118271834) y el método de espectrometría de masas con ICP.

35

40

El “hierro hémico” se refiere a átomos de hierro que forman un complejo de porfirina en el hemo. Cuando el “hemo” es “meta-hemo”, el “hierro hémico” se refiere a un ion de hierro trivalente ( $Fe^{3+}$ ) en que no está unido oxígeno como ligando axial. Cuando el “hemo” es “oxi-hemo”, el “hierro hémico” se refiere a un ion de hierro divalente ( $Fe^{2+}$ ) en que está unido oxígeno como ligando axial. Por tanto, la “concentración de hierro hémico” medida en la etapa de medición de la concentración de hierro es la suma de las concentraciones del ion de hierro trivalente ( $Fe^{3+}$ ) y de los iones de hierro divalente ( $Fe^{2+}$ ). La hemoglobina comprende el hierro hémico (complejo hierro-porfirina) y globina (proteína).

45

El método para medir la concentración de hierro hémico en el fluido quístico no está limitado especialmente y puede ser cualquier método siempre que pueda medirse la concentración de hierro hémico. Un método conocido para medir la concentración de hierro hémico total en el fluido quístico *in vitro* es, por ejemplo, el método cromogénico del ensayo Triton-MeOH usado en los ejemplos que se describirán más adelante (véase AV Pandey, SK Joshi, BL Tekwani, & V.S., Chauhan, Anal Biochem 268 (1999) P.159) y el método de cromatografía de líquidos de alta resolución (véase JD Weinstein & SI Beale, J. Biol Chem 258 (1983) P6799).

50

55

El “hierro libre” se refiere a átomos de hierro que no forman el complejo de porfirina o hierro que no es hierro hémico (hierro no hémico) entre las especies químicas asociadas con hierro en el organismo. El método para medir la concentración de hierro libre en el fluido quístico no está limitado especialmente y puede ser cualquier método siempre que pueda medirse la concentración de hierro libre. Un método conocido para medir la concentración de hierro libre en el fluido quístico *in vitro* es, por ejemplo, el método cromogénico quelante usando en los ejemplos que se describirán más adelante (véase Hiroko Suzuki, Toru Otsuki, Natsuki Ito, Bunpei Sato, Koide Kazuhiro, Takuya Iwabuchi, Saibou 46 (1), 2014 y Mikihiko Saito, Daikichi Horiguchi, Kina Kenlsamu, Bunseki Kagaku, 30,635-639 (1981)).

60

65

Cuando el fluido quístico está contenido en quistes ováricos endometriósicos de un sujeto, puede medirse la

concentración de hierro del hierro en el fluido quístico *in vivo*, por ejemplo, mediante métodos conocidos tales como espectroscopía de infrarrojo cercano, espectroscopía de resonancia magnética nuclear (MRS), análisis por activación neutrónica y análisis por fluorescencia de rayos X. Por tanto, la concentración de hierro en el fluido quístico puede medirse de manera no destructiva mediante el uso de estos métodos. La espectroscopía de infrarrojo cercano puede ser de tipo reflexión o de tipo transmisión.

#### 1-2. Etapa de medición de la razón de presencia

El método de adquisición de datos según la presente invención incluye según la invención una etapa para medir una razón de presencia para determinar la razón de presencia (razón de concentración o razón de sensibilidad que se describirá más adelante) de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico. Tal como se mencionó anteriormente, el "hierro hémico" se refiere a iones de hierro trivalentes ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en que no está unido oxígeno como ligando axial, mientras que "hierro hémico" se refiere a un ion de hierro divalente ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en que está unido oxígeno como ligando axial cuando el "hemo" es "oxi-hemo".

Tal como se muestra en el ejemplo 2 descrito más adelante, los presentes inventores revelaron el hecho de que la composición principal de un fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos benignos (quiste ovárico benigno) es "meta-hemo", mientras que la composición primaria de un fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos cancerosos u oncogénicos es "oxi-hemo". Basándose en este nuevo conocimiento, puede determinarse que el quiste no es cáncer cuando la concentración de hierro en el quiste es  $\text{Fe}^{3+}$  predominante ( $\text{Fe}^{3+} > \text{Fe}^{2+}$ ), y el quiste es cáncer cuando la concentración de hierro en el quiste es  $\text{Fe}^{2+}$  predominante ( $\text{Fe}^{2+} > \text{Fe}^{3+}$ ). En otras palabras, se determina la probabilidad de cancerización o estado canceroso del quiste ovárico endometriósico si la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es inferior a 1/1.

Por tanto, otro indicador de alta precisión que puede usarse para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico puede obtenerse midiendo la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

La concentración de meta-hemo y la concentración de oxi-hemo en el fluido quístico pueden determinarse mediante espectros de absorción electrónica tal como se muestra en el ejemplo 2. Más precisamente, por ejemplo, se irradia una muestra del fluido quístico mediante luz ultravioleta o visible y se observa la luz transmitida (o luz reflejada) en lo que se refiere a la absorbancia. Es posible estimar la razón de presencia de meta-hemo y oxi-hemo (razón de concentración) a partir de una diferencia porque hay una diferencia típica en las formas espectrales de meta-hemo y de oxi-hemo.

Es posible medir la concentración de iones de hierro trivalentes ( $\text{Fe}^{3+}$ ) que constituyen el meta-hemo y la concentración de iones de hierro divalentes ( $\text{Fe}^{2+}$ ) que constituyen el oxi-hemo en el fluido quístico, en lugar de medir las concentraciones de meta-hemo y de oxi-hemo. En este caso, los valores medidos obtenidos se convierten en la concentración de meta-hemo y la concentración de oxi-hemo respectivamente, de modo que los valores de conversión resultantes pueden usarse como indicadores para determinar la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos.

En la presente invención, la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico también puede medirse midiendo la sensibilidad de la longitud de onda (absorbancia (ABS) o densidad óptica (D.O.)) que se atribuye a meta-hemo y oxi-hemo, respectivamente, y calculando la razón de sensibilidad de las sensibilidades obtenidas. Por ejemplo, tal como se describe más adelante en el ejemplo 5, se selecciona una longitud de onda de 580 nm como longitud de onda de marcador para oxi-hemo y se selecciona una longitud de onda de 620 nm como longitud de onda de marcador para meta-hemo, respectivamente y se calcula la razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm / D.O. 580 nm) a partir de las sensibilidades medidas obtenidas. Puede determinarse la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico a partir de la razón de sensibilidad. De hecho, el quiste ovárico endometriósico no es canceroso (quiste ovárico benigno) cuando la razón de sensibilidad no es inferior a 0,5. Por el contrario, si la razón de sensibilidad es mayor de 0 e igual a o menor de 0,5, se determina cancerización o carcinogénesis u oncogénesis.

Debe observarse que la longitud de onda de marcador de meta-hemo/oxi-hemo no se limita a los 620 nm/580 nm anteriores adoptados en el ejemplo 5, sino que en la presente invención pueden usarse otras longitudes de onda adecuadas que se atribuyen a meta-hemo y oxi-hemo, respectivamente. Por ejemplo, una longitud de onda de marcador para el meta-hemo puede seleccionarse en las proximidades de 400 nm, 490 nm y 620 nm, respectivamente. Una longitud de onda de marcador para el oxi-hemo puede seleccionarse en las proximidades de 415 nm (banda de Soret), 545 nm (banda  $\beta$ ) y 570 nm (banda  $\alpha$ ), respectivamente. El término "en las proximidades" significa la longitud de onda máxima  $\pm 20$  nm. En la práctica, se mide la sensibilidad de cada longitud de onda (absorbancia o densidad óptica) en las muestras de fluido quístico para obtener las razones de sensibilidad. Puesto que hay una diferencia significativa en la razón de sensibilidad entre el grupo de cáncer y el grupo sin cáncer, puede calcularse o fijarse un valor umbral entre cáncer y sin cáncer a partir del valor promedio de la razón de sensibilidad del grupo de cáncer y el valor promedio de la razón de sensibilidad del grupo sin cáncer. El valor umbral puede determinarse mediante el método llevado a cabo en el ejemplo 5.

Mediante el uso del método de adquisición de datos según la presente invención, las pacientes que tienen quistes ováricos endometriósicos pueden determinar de antemano si realizar o no tratamiento quirúrgico para extirpar los quistes ováricos endometriósicos antes de efectuar el tratamiento quirúrgico realmente. Hasta ahora, muchas de las pacientes que tenían quistes ováricos endometriósicos se sometían a tratamiento quirúrgico para extirpar el quiste ovárico, aunque muchas pacientes no tenían cáncer, teniendo en cuenta la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso. Por tanto, puede reducirse la cirugía innecesaria mediante el uso del método de adquisición de datos según la presente invención, dando como resultado que puede reducirse la carga de la paciente.

Además, el método de adquisición de datos según la presente invención permite medir la concentración de hierro en los quistes ováricos endometriósicos en tiempo real, de manera no vinculante y no destructiva, de modo que la determinación de la probabilidad de que un quiste ovárico endometriósico sea canceroso puede realizarse en tiempo real de manera no vinculante y no destructiva. De hecho, la concentración de hierro en el fluido quístico puede medirse en tiempo real, de manera no vinculante y no destructiva midiendo la concentración de hierro total en el fluido quístico mediante el uso de un método conocido tal como espectroscopía de infrarrojo cercano y espectroscopía visible. Como resultado, se posibilita realizar un seguimiento de manera regular de pacientes ambulatorias que tienen quistes ováricos endometriósicos, de modo que puede descubrirse la cancerización de quistes ováricos endometriósicos en un estadio temprano.

El método de adquisición de datos según la presente invención puede combinarse con un método para determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos que se lleva a cabo mediante un dispositivo o por un médico. El método que incluye la etapa para determinar la probabilidad de quistes ováricos endometriósicos es tal como se define en la reivindicación 1 independiente y se realiza en especial mediante al menos uno de los siguientes criterios o determinaciones (a) a (c):

(a) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro total del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(b) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro hémico del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(c) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro libre del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l;

## 2. Dispositivo de diagnóstico

El dispositivo de diagnóstico según la presente invención tal como se define en la reivindicación 4 independiente ("dispositivo de diagnóstico de la presente invención") es un dispositivo de diagnóstico para diagnosticar la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso y está equipado con al menos una unidad de medición de la concentración de hierro para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos, mediante, por ejemplo, un espectroscopio de infrarrojo cercano. La estructura distinta de la unidad de medición anterior de la concentración de hierro en el dispositivo de diagnóstico según la presente invención no está limitada especialmente y puede tener cualquier configuración y puede tener una unidad de formación de imágenes que se describirá a continuación.

### 2-1. Unidad de medición de la concentración de hierro

La unidad de medición de la concentración de hierro no se limita a unas especiales siempre que pueda medirse la concentración de hierro en el fluido quístico. La unidad de medición de la concentración de hierro puede configurarse de tal manera que el método de medición de la concentración de hierro en el fluido quístico según la presente invención puede llevarse a cabo en tiempo real, de manera no restringida, indolora y no invasiva (por ejemplo, mediante espectroscopía de infrarrojo cercano, espectroscopía visible bien conocidas, etc.). Por ejemplo, la unidad de medición de la concentración de hierro tiene al menos una sonda que emite y recibe luz infrarroja, y una unidad de procesamiento de datos para calcular la concentración de hierro en el fluido quístico a partir de un espectro de absorción de la luz de infrarrojo cercano obtenida.

La "sonda" puede tener al menos una parte de emisión de luz que emite luz de infrarrojo cercano y una parte de recepción de luz para recibir una luz de infrarrojo cercano reflejada desde el fluido quístico o una luz de infrarrojo cercano transmitida a través del fluido quístico. El método de espectroscopía para medir la luz de infrarrojo cercano no se limita a uno específico, sino que puede ser de tipo reflexión o de tipo transmisión. La espectroscopía de infrarrojo cercano de tipo reflexión es preferiblemente para medir la concentración de hierro en el fluido quístico, puesto que la parte de emisión de luz y la parte de recepción de luz pueden estar ubicadas en proximidad cercana en una unidad de medición de la concentración de hierro. En el caso de la espectroscopía de infrarrojo de tipo transmisión, una parte de recepción de luz debe estar situada en una posición que pueda recibir una luz de infrarrojo cercano transmitida a través del fluido quístico. Sin embargo, no es tan fácil situar la parte de

recepción de luz en un cuerpo. Por tanto, es preferible usar la espectroscopía de infrarrojo cercano de tipo reflexión para medir la concentración de hierro en el fluido quístico.

5 En la presente invención, la concentración de hierro del fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos puede medirse de manera no destructiva *in vivo* mediante la espectroscopía de infrarrojo cercano en un estado tal que el fluido quístico está encapsulado en el quiste ovárico endometriósico de un sujeto.

10 El "hierro" que se mide en la unidad de medición de la concentración de hierro puede ser al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hierro hémico, hierro total y hierro libre. Los detalles del hierro total, hierro hémico y hierro libre se describen en "1. Método de adquisición de datos" y por tanto se omite aquí su explicación.

15 Puesto que la concentración de hierro total en el fluido quístico se aproxima a la concentración de hemoglobina, la concentración de hierro total en el fluido quístico puede determinarse mediante el método para determinar la cantidad de hemoglobina mediante espectroscopía de infrarrojo cercano. La concentración de hierro hémico en el fluido quístico puede determinarse mediante el método para determinar la cantidad de hemoglobina mediante espectroscopía de infrarrojo cercano, puesto que la concentración de hierro hémico en el fluido quístico se aproxima a la concentración de hemoglobina. Cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico está midiendo mediante una espectroscopía de infrarrojo cercano, el análisis cuantitativo puede realizarse mediante determinación espectrométrica usando un compuesto ferroso selectivamente quelante que tiene un grupo funcional que contiene cromóforo y auxocromo a la longitud de onda de infrarrojo cercano.

25 La figura 6 (a) es un dibujo ilustrativo que muestra una configuración de una sonda 1 de la unidad de medición de la concentración de hierro del dispositivo 10 de diagnóstico según una realización de la presente invención. En el dispositivo de diagnóstico de la presente invención, la sonda 1 de la unidad de medición de la concentración de hierro está situada preferiblemente en las proximidades de la parte de punta de un elemento 2 de inserción que puede insertarse en la vagina de un sujeto. La sonda puede insertarse en las proximidades de quistes ováricos endometriósicos, de modo que la concentración de hierro en el quiste de quistes ováricos endometriósicos puede medirse con mayor sensibilidad.

30 El dispositivo 10 de diagnóstico puede estar dotado de una herramienta de toma de muestras para recoger un fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos (herramienta para biopsia líquida, etc.), y también puede contener reactivo(s) para medir la concentración de hierro en el fluido quístico recogido y un programa de valoración o similar que permita la medición y determinación en tiempo real de la concentración de hierro. Alternativamente, la medición y determinación de la concentración de hierro puede llevarse a cabo de manera remota usando un ordenador externo y dispositivos electrónicos. La herramienta de toma de muestras puede estar integrada con el elemento de inserción o separada del elemento de inserción para formar un cuerpo separado.

40 El material, la forma, el tamaño, la estructura del "elemento de inserción" no están limitados especialmente siempre que la sonda de la unidad de medición de la concentración de hierro pueda insertarse en la vagina de un sujeto. Por ejemplo, un elemento de inserción para una sonda de dispositivo de diagnóstico ecográfico que se usa generalmente en ecografía transvaginal puede usarse como elemento de inserción para la sonda de la unidad de medición de la concentración de hierro en la presente invención.

45 En el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos (razón de concentración o razón de sensibilidad) se mide mediante la unidad de medición de la concentración de hierro. Tal como se explica en "1. Método de adquisición de datos", se determina la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo es inferior a 1/1. Tal como se explica en "1. Método de adquisición de datos", la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico puede medirse también midiendo la sensibilidad (absorbancia (ABS) o densidad óptica (D.O.)) de meta-hemo y oxi-hemo a longitudes de onda atribuidas para calcular la razón de sus sensibilidades.

55 La probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso se diagnostica con un mayor grado de exactitud mediante la determinación de la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos usando la unidad de medición de la concentración de hierro.

## 60 2-2. Unidad de determinación

El dispositivo de diagnóstico según la presente invención tiene una unidad de determinación (diagnóstico) para valorar la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso mediante el uso de un valor de punto de corte que se introdujo o se almacenó previamente en el dispositivo de diagnóstico.

65 La unidad de determinación (diagnóstico) diagnostica en especial la probabilidad según uno de los siguientes criterios (A) a (C):

(A) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro total del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

5 (B) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro hémico del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;

(C) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro libre del fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l;

10 El valor de punto de corte es un valor que divide en positivo y negativo en la prueba cuantitativa. El valor de punto de corte es diferente de un intervalo de referencia, pero es un valor que separa un grupo de pacientes que padecen una enfermedad particular de un grupo de no pacientes. En otras palabras, el intervalo de referencia es un valor único para un elemento de inspección, mientras que el valor de punto de corte es un valor específico para un par de un elemento de inspección y enfermedad (grupo).

15 Puesto que el dispositivo de diagnóstico según la presente invención tiene la unidad de determinación, es posible diagnosticar automáticamente la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso, de modo que puede realizarse fácilmente determinación de cáncer o no.

20 Según la invención, la unidad de determinación determina (D) siguiente y puede determinar (E) siguiente además de los (A) a (C) anteriores:

25 (D) existe la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso; cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es inferior a 1/1.

(E) se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso partiendo de la base del umbral de la razón de sensibilidad (= la sensibilidad de una longitud de onda de marcador para meta-hemo/la sensibilidad de una longitud de onda de marcador para oxi-hemo). Por ejemplo, se determina probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm) es mayor de 0 e igual a o menor de 0,5. Por el contrario, se determina que el quiste ovárico endometriósico no es canceroso cuando la razón de sensibilidad es mayor de 0,5.

35 2-3. La unidad de formación de imágenes

40 El dispositivo de diagnóstico según la presente invención puede tener adicionalmente una unidad de formación de imágenes para visualizar quistes ováricos endometriósicos, de modo que puede llevarse a cabo la medición de la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico a la vez que se confirma una posición de los quistes ováricos endometriósicos de interés para diagnosticar tumor en la imagen. También es posible tomar muestras de un fluido quístico (biopsia líquida) proporcionando una herramienta de toma de muestras para recoger el fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos en el dispositivo de diagnóstico, a la vez que se confirma la posición objetivo en la imagen.

45 La confirmación de si el sujeto tiene quistes ováricos endometriósicos o no (examen de pacientes con quiste ovárico endometriósico) y de la medición de la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos (determinación de una posibilidad de probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos) cuando se observa o confirma presencia de quiste ovárico endometriósico, puede realizarse eficazmente.

50 La unidad de formación de imágenes según la presente invención puede ser de cualquier tipo siempre que puedan visualizarse los quistes ováricos endometriósicos de interés para el diagnóstico de cáncer y no se limita a unas especiales. La unidad de formación de imágenes puede tener la misma configuración o estructura que el dispositivo de diagnóstico ecográfico que se usa habitualmente en diagnóstico por ecografía en el campo médico, aparato de obtención de imágenes por rayos X, aparato de obtención de imágenes por TC (tomografía computarizada) y aparato de diagnóstico por IRM. El dispositivo de diagnóstico ecográfico (= unidad de obtención de imágenes ecográfica) puede usarse preferiblemente como unidad de formación de imágenes. El dispositivo de diagnóstico ecográfico puede ser por ejemplo un dispositivo de diagnóstico ecográfico extracorpóreo usado en ecografía abdominal de una superficie corporal, o un dispositivo de diagnóstico ecográfico usado en ecografía transvaginal.

60 La sonda de la unidad de formación de imágenes del dispositivo de diagnóstico según la presente invención está dispuesta preferiblemente sobre un elemento de inserción que puede insertarse en la vagina de un sujeto, de modo que la sonda puede insertarse hasta las proximidades de quistes ováricos endometriósicos y los quistes ováricos endometriósicos pueden visualizarse de manera más sensible. La unidad de formación de imágenes puede ser un dispositivo de diagnóstico ecográfico usado en ecografía transvaginal y la sonda de la unidad de formación de imágenes puede ser una sonda usada en ecografía transvaginal.

Las figuras 6 (b) y (c) son vistas esquemáticas de otras realizaciones del dispositivo de diagnóstico según la presente invención y muestran una sonda 1 para medir la concentración de hierro en un dispositivo 20 de diagnóstico y una sonda 3 de una unidad de formación de imágenes y en un dispositivo 30 de diagnóstico, respectivamente. La sonda 1 para medir la concentración de hierro y la sonda 3 de la unidad de formación de imágenes pueden estar integradas en un solo elemento 2 de inserción (en la figura 6 (b)) o pueden estar dispuestas independientemente en los respectivos elementos 2 y 2' de inserción independientes (figura 6 (c)). Tanto la sonda 1 para medir la concentración de hierro como la sonda 3 para la unidad de formación de imágenes están integradas preferiblemente de modo que ambas sondas pueden insertarse simultáneamente por vía intravaginal para mejorar las propiedades de manejo del dispositivo

El material, la forma, el tamaño y la estructura del "elemento de inserción" no están limitados particularmente, sino que pueden ser cualquiera, siempre que la sonda de la unidad de formación de imágenes pueda insertarse en la vagina de un sujeto. Es posible usar los usados en elementos de inserción para las sondas del dispositivo de diagnóstico ecográfico que se usa habitualmente en ecografía transvaginal.

Mediante el uso del dispositivo de diagnóstico según la presente invención para las pacientes que tienen quistes ováricos endometriósicos, puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos, de modo que puede decidirse de antemano o en tiempo real si el tratamiento quirúrgico para extirpar los quistes ováricos endometriósicos debe realizarse o no, antes de que se extirpen realmente los quistes ováricos endometriósicos mediante tratamiento quirúrgico. Por tanto, es posible reducir la cirugía innecesaria, dando como resultado que es posible reducir ventajosamente la carga de una paciente.

Además, la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos puede observarse o determinarse en tiempo real usando el dispositivo de diagnóstico según la presente invención, de modo que es posible introducir el siguiente procedimiento quirúrgico rápidamente cuando se determina una alta probabilidad de cáncer mediante la medición de la concentración de hierro de una muestra recogida mediante biopsia o biopsia líquida.

Todavía adicionalmente, la concentración de hierro en el quiste puede medirse de manera no destructiva mediante el uso del dispositivo de diagnóstico según la presente invención, y puede diagnosticarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos de manera no destructiva. Por tanto, es posible realizar un seguimiento de manera regular de pacientes ambulatorias que tienen quistes ováricos endometriósicos, de modo que puede descubrirse la cancerización de quistes ováricos endometriósicos de la paciente en un estadio temprano.

El método de adquisición de datos según la presente invención puede llevarse a cabo mediante el uso del dispositivo de diagnóstico según la presente invención.

La presente invención no se limita a las realizaciones descritas anteriormente, sino que cubre una variedad de realizaciones que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones. Combinaciones de los medios técnicos dados a conocer en diferentes realizaciones también se cubren por el alcance de la presente invención

### Ejemplos

A continuación en el presente documento, la presente invención se describe haciendo referencia a ejemplos, pero la presente invención no se limita a los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

Se midió la concentración de hierro total en el fluido quístico mediante espectrometría de emisión con plasma de acoplamiento inductivo (ICP) usando muestras de fluidos quísticos de quistes ováricos endometriósicos ("quiste endometriósico" o "quiste endometrial") como muestras. El dispositivo de análisis con ICP usado fue el analizador de tipo Vista-MPX fabricado por Varian.

Los resultados de la medición se resumen en la tabla 1.

[Tabla 1]

Caso	Diagnóstico clínico	Densidad de hierro total (mg/l)
A	1	Adenocarcinoma endometriode
	2	Quiste endometrial derecho
B	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura
C	Quiste endometrial izquierdo	202

D		Quiste endometrial izquierdo	548
E		Cáncer indiferenciado	11,85
F		Quiste endometrial izquierdo	67,15
G	1	Quiste endometrial derecho	315,2
	2	Quiste endometrial izquierdo	205,0
H	1	Quiste endometrial izquierdo	65,3
	2	Quiste endometrial derecho	300,3
I		Quiste endometrial izquierdo	322,5
J		Quiste endometrial derecho	230,1
K		Quiste endometrial izquierdo	78,4
L		Quiste endometrial derecho	1048,3
M		Quiste endometrial izquierdo	327,6
N		Adenocarcinoma de células claras	39,0
O		Quiste endometrial izquierdo	316,3
P		Quiste endometrial derecho	163,8

Los resultados de la medición de la concentración de hierro total en el fluido quístico revelaron el hecho de que la concentración de hierro total para un grupo cuyos quistes ováricos endometriósicos uterinos son cancerosos (denominado "grupo de cáncer" en que se desarrolla cáncer de ovario) es relativamente menor que un grupo cuyos quistes ováricos endometriósicos uterinos no son cancerosos (a continuación en el presente documento denominado "grupo sin cáncer" en que el cáncer de ovario es benigno).

La figura 1 muestra los resultados de una diferencia entre un valor promedio de la concentración de hierro total en el grupo de cáncer y un valor promedio de la concentración de hierro total en el grupo sin cáncer y verificado mediante la prueba de análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney). Los resultados revelan el hecho de que hay una diferencia significativa entre el valor promedio de la concentración de hierro total en el grupo de cáncer (= 26,95 mg/l) y el valor promedio de la concentración de hierro total en el grupo sin cáncer (= 326,2 mg/l) ( $p = 0,002$ ).

Los resultados anteriores muestran que es posible la determinación de la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos midiendo la concentración de hierro total en el fluido quístico como indicador.

#### Ejemplo 2

Se midió el espectro de absorción electrónica para definir una diferencia entre una composición del fluido quístico de quistes ováricos benignos y una composición del fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos cancerosos.

Se dispensó cada fluido quístico en pocillos y se midió el espectro de absorción electrónica mediante un lector de microplacas (CORONA Ltd., SH-1200).

La figura 2 muestra los resultados de la medición. Los espectros de absorción electrónica para el fluido quístico del grupo sin cáncer muestran los máximos de absorción a 408 nm, 538 nm, a 575 nm y 625 nm. Por otra parte, los espectros de absorción electrónica para el fluido quístico del grupo sin cáncer muestran los máximos de absorción a 412 nm, 543 nm y 577 nm. A partir de estos espectros, se encontró que la composición primaria del fluido quístico de grupo sin cáncer es meta-hemo. Por otra parte, la composición primaria del fluido quístico del grupo de cáncer es oxi-hemo.

#### Ejemplo 3

A partir de los resultados del ejemplo 2, se especuló que la composición principal de fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos es hierro de hemo (hierro hémico). Por tanto, la cantidad de hierro hémico contenido en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos se mide cuantitativamente para conocer la composición más detallada del fluido quístico.

El contenido de hierro hémico se cuantificó mediante el método de coloración del ensayo Triton-MeOH usando el fluido quístico del grupo de cáncer y el grupo sin cáncer como muestra de la misma manera que en el ejemplo 1. El kit de cuantificación usado fue un kit de ensayo de hemo Metallo Assay LS (fabricado por Metallogenics Co., Ltd.). Se midió el espectro de absorción electrónica mediante un lector de microplacas (CORONA, tipo SH-1200).

Los resultados de la medición se muestran en la tabla 2.

[Tabla 2]

Caso		Diagnóstico clínico	Densidad de hierro originado por hemo (mg/l)
A	1	Adenocarcinoma endometriode	25
	2	Quiste endometrial derecho	467
B	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura	283
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura	196
C		Quiste endometrial izquierdo	138
D		Quiste endometrial izquierdo	604
E	1	Quiste endometrial derecho	124
	2	Quiste endometrial izquierdo	237
F	1	Quiste endometrial izquierdo	93
	2	Quiste endometrial derecho	402
G		Quiste endometrial izquierdo	374
H		Quiste endometrial derecho	305
I		Quiste endometrial izquierdo	93
J		Quiste endometrial derecho	758
K		Quiste endometrial izquierdo	304
L		Adenocarcinoma de células claras	62,3
M		Quiste endometrial izquierdo	534
N		Quiste endometrial derecho	563

Se sometieron a ensayo las diferencias entre un valor promedio de la concentración de hierro hémico del fluido quístico en el grupo de cáncer y un valor promedio de la concentración de hierro hémico del fluido quístico en el grupo sin cáncer mediante análisis paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney) de la misma manera que en el ejemplo 1. Los resultados se muestran en la figura 3.

A partir de los resultados mostrados en la figura 3, se revela que la concentración de hierro total y la concentración de hierro hémico en el fluido quístico son casi idénticas en el caso del grupo sin cáncer. Por tanto, se encuentra que la composición primaria del fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos es hierro hémico originado a partir de la sangre.

Además, hay una diferencia significativa entre el valor medio de la concentración de hierro hémico entre los grupos (grupo de cáncer = 43,63 mg/l, grupo sin cáncer = 342,19 mg/l) ( $p = 0,013$ ).

Por tanto, al igual que los resultados del ejemplo 1, se confirma que puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la concentración de hierro hémico en el fluido quístico como indicador.

Los resultados de los ejemplos 1 y 3 muestran el hecho de que el valor máximo de la concentración de hierro total o de la concentración de hierro hémico en el fluido quístico del grupo de cáncer fue de 62,3 mg/l (casos L en la tabla 2), mientras que el valor mínimo de la concentración de hierro total o de la concentración de hierro hémico en el grupo sin cáncer fue de 65,3 mg/l (casos H1 en la tabla 1).

A partir de este hecho, los inventores concluyeron que puede valorarse o determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos tal como sigue: los quistes ováricos endometriósicos pueden no ser cancerosos (hay una probabilidad de quiste ovárico benigno) cuando la concentración de hierro total o la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es de 63 mg/l o más, mientras que los quistes ováricos endometriósicos pueden ser cancerosos cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l.

Puesto que la concentración de hierro total es casi igual que la concentración de hierro hémico en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos, es posible medir la concentración de hemo, en lugar de medir la concentración de hierro hémico en el fluido quístico, y la concentración de hierro se calcula o se convierte a partir de un valor medido. Por tanto, el valor convertido puede usarse como indicador para determinar la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso.

#### Ejemplo 4

A partir del ejemplo 3, quedó claro que la composición principal en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos es hierro hémico. Sin embargo, también hay hierro libre como hierro no hémico como especies químicas asociadas con hierro en el organismo. Hasta ahora, se desconocían las especies químicas de hierro contenidas en el fluido quístico. Por tanto, se mide cuantitativamente el contenido de hierro libre en el fluido quístico.

La concentración de hierro libre se determinó mediante el método de coloración quelante de la misma manera que en el ejemplo 1 usando el fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos como muestra. El kit de

determinación cuantitativa usado fue un kit medición de hierro Metallo Assay LS (producto de Metallogenics Co., Ltd.) y se midió el espectro de absorción electrónica mediante un lector de microplacas (CORONA, tipo SH-1200).

5 Los resultados de la medición se muestran en la tabla 3.

[Tabla 3]

Caso	Diagnóstico clínico	Densidad de hierro libre (mg/l)
A	1	Adenocarcinoma endometriode
	2	Quiste endometrial derecho
B	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura
C	Quiste endometrial izquierdo	
D	Quiste endometrial izquierdo	
E	Cáncer indiferenciado	
F	Quiste endometrial izquierdo	
G	1	Quiste endometrial derecho
	2	Quiste endometrial izquierdo
H	1	Quiste endometrial izquierdo
	2	Quiste endometrial derecho
I	Quiste endometrial izquierdo	
J	Quiste endometrial derecho	
K	Quiste endometrial izquierdo	
L	Quiste endometrial derecho	
M	Quiste endometrial izquierdo	
N	Adenocarcinoma de células claras	
O	Quiste endometrial izquierdo	
P	Quiste endometrial derecho	

10 Se sometieron a ensayo las diferencias entre un valor promedio de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo de cáncer y un valor promedio de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo sin cáncer mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney) de la misma manera que en el ejemplo 1. El resultado se muestra en la figura 4.

15 Sorprendentemente, quedó claro a partir de los resultados mostrados en la figura 4, que la concentración de hierro libre en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos es como mucho de solo el 20% de la concentración de hierro total. Hasta ahora, se creía que la mayoría de especies de hierro contenidas en el fluido quístico son hierro libre. Ahora, los presentes inventores han aclarado el hecho de que la composición principal de las especies de hierro químico contenidas en el fluido quístico es hierro hémico y que el hierro libre es solo una pequeña cantidad.

20 Además, se confirmó que puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la concentración de hierro libre en el fluido quístico como indicador, porque hay una diferencia significativa entre el valor medio de la concentración de hierro libre entre dos grupos (grupo de  
25 cáncer = 4,9 mg/l, grupo de cáncer = 24,6 mg/l) ( $p = 0,002$ ).

El valor máximo de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo de cáncer fue de 7,1 mg/l (caso N en la tabla 3), y el valor mínimo de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo sin  
30 cáncer fue de 11,0 mg/l (caso F en la tabla 3). Por tanto, los presentes inventores encontraron que es posible determinar que los quistes ováricos endometriósicos pueden no ser cancerosos (pueden ser quistes ováricos benignos) cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es de 10 mg/l o más, mientras que hay probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos si la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l.

35 Ejemplo 5

A partir de los resultados del ejemplo 2, los presentes inventores pensaron que la probabilidad de cáncer puede determinarse mediante la razón de presencia entre oxi-hemo y meta-hemo en el quiste.

40 Para verificar esta suposición, se midieron las sensibilidades de oxi-hemo y meta-hemo mediante un lector de microplacas (CORONA, SH-1200) para los casos mostrados en la tabla 4. La tabla 4 muestra las cantidades de oxi-hemo y meta-hemo en lo que se refiere a sus sensibilidades a una longitud de onda de marcador de 580 nm para oxi-hemo y a una longitud de onda de marcador de 620 nm para meta-hemo. La razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm) se calculó a partir de las sensibilidades resultantes.

[Tabla 4]

Caso		Diagnóstico clínico	Sensibilidad		Razón de sensibilidad = 620 nm/ 580 nm
			580 nm, marcador de tipo oxi	620 nm, marcador de tipo meta	
A	1	Adenocarcinoma endometrioide	0,26	0,11	0,42
	2	Quiste endometrial derecho	0,56	0,44	0,78
B	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura	0,29	0,21	0,74
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura	0,41	0,28	0,70
C		Quiste endometrial izquierdo	0,38	0,29	0,76
D		Quiste endometrial izquierdo	0,98	0,53	0,54
E		Quiste endometrial izquierdo	0,40	0,27	0,68
F	1	Quiste endometrial derecho	0,25	0,17	0,69
	2	Quiste endometrial izquierdo	0,43	0,23	0,54
G	1	Quiste endometrial izquierdo	0,18	0,12	0,68
	2	Quiste endometrial derecho	0,79	0,53	0,67
H		Quiste endometrial izquierdo	0,57	0,44	0,76
I		Quiste endometrial derecho	0,57	0,39	0,68
J		Quiste endometrial izquierdo	0,27	0,22	0,80
K		Quiste endometrial derecho	0,44	0,35	0,80
L	2	Quiste endometrial izquierdo	0,55	0,37	0,67
M		Quiste endometrial izquierdo	0,23	0,14	0,62
N		Quiste endometrial derecho	0,35	0,29	0,83
O	1	Adenocarcinoma seroso	0,09	0,03	0,27
	2	Adenocarcinoma seroso	0,73	0,10	0,14
P		Adenocarcinoma de células claras	0,13	0,05	0,45

5 Se sometió a ensayo la diferencia entre un valor promedio de la razón de sensibilidad del grupo de cáncer y un valor medio de la razón de sensibilidad del grupo sin cáncer mediante el análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney). Los resultados se muestran en la figura 5.

10 Se observó una diferencia significativa en el valor medio de la razón de sensibilidad entre la longitud de onda de marcador para oxi-hemo y la longitud de onda de marcador para meta-hemo entre los grupos ( $p < 0,001$ ). Por tanto, se confirmó que puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la razón de sensibilidad entre oxi-hemo y meta-hemo en el fluido quístico como índice. En la práctica más conveniente, la sensibilidad (o absorbancia) a una longitud de onda en las proximidades de 620 nm que es una longitud de onda de marcador que es atribuible a meta-hemo en el fluido quístico, y la sensibilidad (absorbancia) a una longitud de onda de aproximadamente 580 nm que es una longitud de onda de marcador que es atribuible a oxi-hemo se miden mediante un instrumento de medición espectroscópica (espectrofotómetro, densitómetro, dispositivo de espectroscopía por reflexión o similares) para obtener la razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580nm). Entonces, es posible determinar que hay una probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos no sean cancerosos (quistes ováricos benignos) cuando la razón de sensibilidad es mayor de 0,5, de que el quiste ovárico endometriósico es canceroso cuando la razón de sensibilidad es mayor de 0 y menor de 0,5.

#### Ejemplo 6

25 La concentración de hierro en los fluidos quísticos se midió en muestras adicionales de fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos como muestras además de los ejemplos anteriores. El número total final de muestras fue de 47 que incluye 36 casos del grupo sin cáncer y 11 casos del grupo de cáncer.

30 Las varias muestras recién añadidas son 27 (25 casos) en que 8 casos fueron casos cancerosos (adenocarcinoma de células claras = 5 casos, adenocarcinoma endometrial = 2 casos, adenocarcinoma mucoso = 1 caso). Los casos recién añadidos corresponden a los casos n.ºs 19-76 en la tabla 5 y la tabla 7. Los casos n.ºs 1-17 contienen muestras de los ejemplos 1-5.

(1) La concentración de hierro total:

35

La concentración de hierro total en el fluido quístico se determinó mediante espectrometría de emisión con ICP de la misma manera que en el ejemplo 1 para muestras de fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos.

40 (2) Concentración de hierro hémico:

La concentración de hierro hémico se cuantificó mediante el método de coloración del ensayo Triton-MeOH de la misma manera que en el ejemplo 3 para muestras de fluido quístico

5 (3) Concentración de hierro libre:

La concentración de hierro libre se determinó mediante el método de coloración quelante de la misma manera que en el ejemplo 4 para muestras de fluido quístico.

10 (4) La razón de presencia (razón de sensibilidad) de oxi-hemo y meta-hemo:

Se determinó la razón de presencia de oxi-hemo y meta-hemo de la misma manera que en el ejemplo 5. Se midió la cantidad de oxi-hemo y la cantidad de meta-hemo en el fluido quístico en lo que se refiere a las sensibilidades para una longitud de onda de marcador de 580 nm para oxi-hemo y para una longitud de onda de marcador de 620 nm para meta-hemo, respectivamente, usando un lector de microplacas. La razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm) se calculó a partir de las sensibilidades resultantes.

Los resultados medidos de las concentraciones de hierro (1) a (3) se resumen en la tabla 5. La tabla 7 muestra cantidades de oxi-hemo y de meta-hemo en líquidos quísticos y la razón de presencia (razón de sensibilidad) mencionada anteriormente (4).

[Tabla 5]

Caso		Diagnóstico clínico	Densidad de hierro total (mg/l)	Fe originado por hemo (mg/l)	Densidad de hierro libre (mg/l)
1	1	Adenocarcinoma endometrioide	29,56	25,00	4,51
	2	Quiste endometrial derecho	621,22	466,67	32,16
2	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura	448,73	283,23	16,67
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura	290,91	196,83	11,98
3		Quiste endometrial izquierdo	201,73	137,50	12,94
4		Quiste endometrial izquierdo	545,73	604,17	13,53
5		Cáncer indiferenciado	11,85	nr	nr
6		Quiste endometrial izquierdo	67,15	nr	nr
7	1	Quiste endometrial derecho	315,20	123,77	19,05
	2	Quiste endometrial izquierdo	204,96	237,15	16,67
8	1	Quiste endometrial izquierdo	65,28	93,38	14,29
	2	Quiste endometrial derecho	300,26	402,42	16,67
9		Quiste endometrial izquierdo	322,50	374,26	33,33
10	1	Quiste endometrial derecho	230,13	304,60	23,81
11		Quiste endometrial izquierdo	78,42	92,64	11,90
12		Quiste endometrial derecho	1048,28	758,15	92,86
14	2	Quiste endometrial izquierdo	327,63	303,85	33,33
15	1	Adenocarcinoma de células claras	39,00	62,00	7,15
16		Quiste endometrial izquierdo	316,31	533,60	14,29
17		Quiste endometrial derecho	163,80	563,24	42,86
19		Quiste endometrial izquierdo	422,80	655,36	33,75
20		Adenocarcinoma de células claras	11,28	20,10	3,23
26	1	Quiste endometrial derecho	136,97	168,24	12,19
27		Quiste endometrial derecho	149,38	209,88	12,26
30		Quiste endometrial izquierdo	164,33	180,11	7,20
31	1	Quiste endometrial derecho	236,67	197,23	6,20
	2	Quiste endometrial izquierdo	377,10	386,28	10,80
32		Quiste endometrial izquierdo	411,60	876,75	38,80
33		Adenocarcinoma de células claras	123,77	187,56	7,00
34		Quiste endometrial derecho	247,20	310,36	13,80
35		Quiste endometrial derecho	94,30	259,75	9,40
36		Quiste endometrial izquierdo	174,46	221,05	6,60
37		Adenocarcinoma de células claras	54,40	62,52	7,20
39		Quiste endometrial izquierdo	78,41	82,86	7,50
40		Adenocarcinoma de células claras	7,02	20,09	1,13
41		Adenocarcinoma de células claras	64,40	30,13	5,00
42		Quiste endometrial derecho	183,21	356,56	13,75

43		Adenocarcinoma mucoso	14,18	3013	0,88
44	1	Quiste endometrial izquierdo	364,43	351,54	12,19
	2	Quiste endometrial izquierdo	530,66	401,76	13,44
62		Quiste endometrial izquierdo	326,17	236,04	6,56
63		Quiste endometrial izquierdo	735,53	1481,50	8,13
64	1	Adenocarcinoma endometriode	4,04	10,04	1,53
65		Quiste endometrial derecho	188,78	155,89	8,44
67	1	Adenocarcinoma endometriode	2,96	7,53	0,84
68		Quiste endometrial derecho	241,59	1396,13	18,44
76		Quiste endometrial derecho + adenofibroma	129,10	190,84	11,25

Quiste ovárico endometriósico (quiste de chocolate): n = 36, endometriosis asociada con cáncer de ovario: n = 11

[Tabla 6]

5

	Quistes endometriósicos, quiste de chocolate (benigno)	EAOC, cáncer de ovario asociado a endometriosis	Valor de P
Hierro total (mg/l)	244,4 ± 204,9	14,2 ± 36,6	P < 0,001
Hierro originado por hemo (mg/l)	303,9 ± 324,4	27,8 ± 53,4	P < 0,001
Hierro libre (mg/l)	13,5 ± 16,2	3,9 ± 2,7	P < 0,001

Las siguientes son observaciones que resultan de la tabla 5 y la tabla 6.

(1) Concentración de hierro total

10

(Endometriosis: n = 36, cáncer de ovario: n = 11)

Se confirma a partir de los resultados de la medición que la concentración de hierro total en el fluido quístico de los casos en que los quistes ováricos endometriósicos son cancerosos (grupo de cáncer) es relativamente menor que la de los casos en que los quistes ováricos endometriósicos no son cancerosos (grupo sin cáncer, quiste ovárico benigno) al igual que en los resultados del ejemplo 1.

15

También se confirma que hay una diferencia significativa entre un valor promedio de la concentración de hierro total en el fluido quístico del grupo de cáncer (14,2 mg/l) y un valor promedio de la concentración de hierro total en el fluido quístico del grupo sin cáncer (244,4 mg/l) (p = 0,001). La diferencia se sometió a prueba mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney). Véase la tabla 6.

20

A partir de estos resultados, se confirma que puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la concentración de hierro total en el fluido quístico como indicador, como los resultados del ejemplo 1.

25

Estadísticamente, cuando el valor de punto de corte de la concentración de hierro total se fija a 64,8 mg/l, la sensibilidad es del 90,9%, la especificidad es del 100%, el valor predictivo positivo es del 100% y el valor predictivo negativo es del 97,3%.

30

En este caso, puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l y menor de 64,8 mg/l.

Hubo 10 muestras cuya concentración de hierro total es inferior a los valores de punto de corte: 64,8 mg/l y todas estas muestras son muestras cancerosas. No hubo ninguna muestra no cancerosa entre ellas. Por el contrario, solo hubo 1 caso (el caso n.º 33) que era un caso de cáncer y cuya concentración de hierro total es mayor de 64,8 mg/l entre las 47 muestras.

35

(2) Concentración de hierro hémico

40

(Endometriosis: n = 35, cáncer de ovario: n = 10)

Se sometió a prueba la diferencia entre un valor promedio de la concentración de hierro hémico del fluido quístico en el grupo de cáncer y un valor promedio de la concentración de hierro hémico en el fluido quístico en el grupo sin cáncer mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney). El resultado revela que hay una diferencia significativa entre el valor promedio de la concentración de hierro hémico en el grupo de cáncer (= 27,6 mg/l) y el valor promedio de la concentración de hierro hémico en el grupo sin cáncer (= 303,9 mg/l) (p = 0,001), de la misma manera que en el ejemplo 3. Véase la tabla 6.

45

A partir de estos resultados, se confirmó que es posible determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la concentración de hierro hémico en el fluido quístico como indicador, como los resultados del ejemplo 3,

5 Estadísticamente, cuando el valor de punto de corte de la concentración de hierro hémico se fija a 72,7 mg/l, la sensibilidad es del 90%, la especificidad es del 100%, el valor predictivo positivo es del 100% y el valor predictivo negativo es del 97,2%.

10 En este caso, puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 72,7 mg/l.

Hubo 10 casos cuya concentración de hierro hémico es inferior al valor de punto de corte: 72,7 mg/l y todos ellos fueron muestras cancerosas. No hubo ninguna muestra no cancerosa entre ellas. Por el contrario, solo hubo 1 caso (el caso n.º 33) que era un caso de cáncer y cuya concentración de hierro total es mayor de 72,7 mg/l entre las 47 muestras, igual que anteriormente (1).

(3) Concentración de hierro libre (endometriosis; n = 35, cáncer de ovario; n = 10)

20 En casi todos los casos, la concentración de hierro libre en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos fue igual a o menor del 20% de la concentración de hierro total. Este resultado es similar a los resultados del ejemplo 4.

Hasta ahora, se creía o se estimaba que muchas de las especies de hierro contenidas en el fluido quístico son hierro libre. Sin embargo, los resultados del ejemplo 6 así como los del ejemplo 4 revelan el hecho de que la composición principal de especies de hierro contenidas en el fluido quístico es hierro hémico y la proporción de hierro libre es pequeña.

30 Se confirmó también que hay una diferencia significativa entre un valor promedio de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo de cáncer (= 3,9 mg/l) y un valor promedio de la concentración de hierro libre en el fluido quístico en el grupo sin cáncer (=13,5 mg/l) sometido a ensayo mediante análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney) ( $p < 0,001$ ). Véase la tabla 6. El resultado es igual que en el ejemplo 4.

35 A partir de estos resultados, al igual que los resultados del ejemplo 4, quedó claro que es posible determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos mediante el uso de la concentración de hierro libre en el fluido quístico como indicador.

40 Estadísticamente, cuando el valor de punto de corte de la concentración de hierro hémico se fija a 7,18 mg/l, la sensibilidad es del 90,0%, la especificidad es del 91,4%, el valor predictivo positivo es del 75% y el valor predictivo negativo es del 97,0%.

En este caso, puede determinarse la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 7,18 mg/l.

45 Hubo 12 casos cuya concentración de hierro libre es inferior al valor de punto de corte: 7,18 mg/l y 9 casos entre ellos fueron muestras cancerosas y 3 muestras (los casos n.ºs 31, 36, 62) fueron no cancerosos. Por el contrario, solo hubo 1 caso (el caso n.º 33) que era un caso de cáncer y cuya concentración de hierro total es mayor de 7,18 mg/l entre las 47 muestras.

50 Normalización del valor de punto de corte

Los valores de punto de corte de (1) la concentración de hierro total, (2) la concentración de hierro hémico y (3) la concentración de hierro libre usadas en los ejemplos 1, 3, 4, 6 pueden depender del equipo y de los reactivos usados en la inspección y pueden variar en cada laboratorio o empresa. El valor de punto de corte también varía por el método de calibración usado para medir la concentración. En cada laboratorio, la medición de la concentración de hierro se realiza para cada sujeto partiendo de la base de un valor de punto de corte para cada concentración de hierro que se obtiene en un caso individual y los resultados se comparan con el uso en la valoración. O, la valoración debe efectuarse usando un valor de punto de corte normalizado que se optimiza de antemano para el dispositivo de diagnóstico. Las realizaciones de la presente invención muestran varios métodos de cómo calcular el valor de punto de corte.

Combinación de determinación y diagnóstico

65 La determinación y el diagnóstico pueden realizarse mediante una cualquiera de (1) la concentración de hierro total, (2) la concentración de hierro hémico y (3) la concentración de hierro libre, o cualquier combinación de las mismas.

Es posible efectuar la determinación mediante una combinación de los resultados de (1) la concentración de hierro total o (2) la concentración de hierro hémico con los resultados de (3) la concentración de hierro libre, porque las dos primeras muestran sustancialmente los mismos valores.

5

Por ejemplo, no puede determinarse alto riesgo de cáncer ni siquiera cuando el valor de (1) o (2) es mayor que el valor de punto de corte. En este caso, sin embargo, es posible determinar alta probabilidad de cáncer si un valor de (3) es inferior a un valor de punto de corte. En los ejemplos, 8 casos (los casos n.ºs, 30, 31, 33, 36, 39, 62, 63, 65) son tales casos y un caso (el caso n.º 33) fue un caso de cáncer. Si debe evitarse la falta de un caso de

10

cáncer para el que es necesaria extirpación quirúrgica de cáncer, la determinación debe realizarse considerando los resultados de (1) o (2) y el resultado de (3) la concentración de hierro libre.

También es posible combinar al menos uno de los resultados de (1) a (3) con un resultado de (4) la razón de presencia (razón de sensibilidad) de oxi-hemo y meta-hemo originados a partir de hierro hémico que se describirá más adelante.

15

La determinación de la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos puede realizarse ventajosamente usando combinaciones adecuadas o usando la "concentración de hierro" como biomarcador.

20 (4) Razón de presencia (razón de sensibilidad) de oxi-hemo y meta-hemo

Tal como se describió anteriormente, el hemo incluye oxi-hemo y meta-hemo. Las cantidades de oxi-hemo y meta-hemo en el fluido quístico en los casos mostrados en la tabla 5 se midieron de la misma manera que en el ejemplo 5. Concretamente, se midieron la sensibilidad (o absorbancia) a una longitud de onda de aproximadamente 620 nm que es una longitud de onda de marcador atribuida a meta-hemo en el fluido quístico y la sensibilidad (absorbancia) a una longitud de onda de aproximadamente 580 nm que es una longitud de onda de marcador atribuida a oxi-hemo mediante un lector de microplacas (CORONA, SH-1200) en un instrumento de medición espectroscópica (espectrofotómetro de absorción, densitómetro o equipo de observación de espectro de reflexión) para obtener la razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm). Los resultados se muestran en la tabla 7.

25

30

[Tabla 7]

Caso		Diagnóstico clínico	580 nm, forma oxi	620 nm, forma meta	Razón = 620 nm / 580 nm
1	1	Adenocarcinoma endometrioide	0,182	0,029	0,159
	2	Quiste endometrial derecho	0,321	0,199	0,620
2	1	Quiste endometrial izquierdo, con rotura	0,201	0,128	0,637
	2	Quiste endometrial derecho, sin rotura	0,258	0,136	0,527
3		Quiste endometrial izquierdo	0,226	0,133	0,588
4		Quiste endometrial izquierdo	0,717	0,265	0,370
5		Cáncer indiferenciado	nr	nr	nr
6		Quiste endometrial izquierdo	nr	nr	nr
7	1	Quiste endometrial derecho	0,169	0,093	0,550
	2	Quiste endometrial izquierdo	0,334	0,136	0,407
8	1	Quiste endometrial izquierdo	0,120	0,064	0,533
	2	Quiste endometrial derecho	0,488	0,229	0,469
9		Quiste endometrial izquierdo	0,377	0,242	0,642
10	1	Quiste endometrial derecho	0,364	0,178	0,489
11		Quiste endometrial izquierdo	0,148	0,095	0,642
12		Quiste endometrial derecho	0,302	0,212	0,702
14	2	Quiste endometrial izquierdo	0,361	0,181	0,501
15	1	Adenocarcinoma de células claras	nr	nr	nr
16		Quiste endometrial izquierdo	0,178	0,089	0,500
17		Quiste endometrial derecho	0,220	0,161	0,732
19		Quiste endometrial izquierdo	0,028	0,023	0,821
20		Adenocarcinoma de células claras	0,105	0,034	0,324
26	1	Quiste endometrial derecho	0,031	0,020	0,645
27		Quiste endometrial derecho	0,029	0,028	0,897
30		Quiste endometrial izquierdo	0,007	0,010	1,429
31	1	Quiste endometrial derecho	0,019	0,020	1,053
	2	Quiste endometrial izquierdo	0,022	0,015	0,682
32		Quiste endometrial izquierdo	0,027	0,018	0,593
33		Adenocarcinoma de células claras	0,243	0,155	0,638

34		Quiste endometrial derecho	0,025	0,016	0,640
35		Quiste endometrial derecho	0,021	0,015	0,714
36		Quiste endometrial izquierdo	0,019	0,018	0,947
37		Adenocarcinoma de células claras	0,116	0,075	0,647
39		Quiste endometrial izquierdo	0,105	0,070	0,667
40		Adenocarcinoma de células claras	0,031	0,004	0,129
41		Adenocarcinoma de células claras	0,005	0,004	0,800
42		Quiste endometrial derecho	0,066	0,033	0,500
43		Adenocarcinoma mucoso	0,111	0,030	0,270
44	1	Quiste endometrial izquierdo	0,032	0,019	0,594
	2	Quiste endometrial izquierdo	0,053	0,034	0,642
62		Quiste endometrial izquierdo	0,026	0,017	0,654
63		Quiste endometrial izquierdo	0,061	0,045	0,738
64	1	Adenocarcinoma endometrioide	nr	nr	nr
65		Quiste endometrial derecho	0,109	0,06	0,587
67	1	Adenocarcinoma endometrioide	0,007	0,001	0,143
68		Quiste endometrial derecho	0,021	0,018	0,857
76		Quiste endometrial derecho + adenofibroma	0,019	0,014	0,737
nr: no realizado					

5 Se sometió a ensayo la diferencia entre un valor promedio de la razón de sensibilidad del grupo de cáncer y un valor promedio de la razón de sensibilidad del grupo sin cáncer mediante el análisis no paramétrico (prueba de la U de Mann-Whitney) para encontrar una diferencia significativa entre la razón de sensibilidad de la longitud de onda de marcador para oxi-hemo y la razón de sensibilidad de la longitud de onda de marcador para meta-hemo ( $p = 0,021$ ). A partir de este hecho, quedó claro que es posible determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos usando la razón de sensibilidad entre oxi-hemo y meta-hemo en el fluido quístico como índice, igual que en el ejemplo 5.

10 Cuando el valor de punto de corte de la razón de sensibilidad (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm = meta/oxi) se fija a 0,35, la sensibilidad es del 62,5%, la especificidad es del 100%, el valor predictivo positivo es del 100% y el valor predictivo negativo es del 92,1%.

15 En este caso, puede determinarse que no hay probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando el valor de punto de corte de la razón de sensibilidad no es inferior a 0,35 (quistes ováricos benignos), y que hay probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la razón de sensibilidad es mayor de 0 y menor de 0,35.

### 20 Sumario

A partir de los ejemplos 1-5, quedó claro que es posible determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos midiendo al menos una especie química de hierro (hierro total, hierro hémico o hierro libre) contenida en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos y usando la concentración de hierro obtenida como indicador. De hecho, se confirmó que puede determinarse que hay una probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la concentración de hierro total y la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l, y que hay una probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l. Por el contrario, si la concentración de hierro total y la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 63 mg/l o si la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 10 mg/l, puede determinarse que el quiste ovárico endometriósico no es canceroso (quiste ovárico benigno).

35 También se aclaró que puede determinarse que los quistes ováricos endometriósicos no son cancerosos (quistes ováricos benignos) cuando la razón de presencia de oxi-hemo y meta-hemo: la razón de sensibilidad de meta/oxi (= D.O. 620 nm/D.O. 580 nm) en el quiste es mayor de 0,5, mientras que hay una probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos cuando la razón de sensibilidad es mayor de 0 y menor de 0,5.

40 Por tanto, los valores medidos de cada concentración de hierro o la razón de sensibilidad de meta/oxi tienen importancia técnica como biomarcadores novedosos para determinar la probabilidad de cancerización de quistes ováricos endometriósicos.

Los resultados de los ejemplos 1 a 5 se confirman mediante el ejemplo 6 que se llevó a cabo para casos adicionales.

45 Entre el método de medición de la concentración de hierro en los fluidos quísticos de quistes ováricos

endometriósicos recogidos de un sujeto, la concentración del "hierro total" en el fluido quístico puede medirse mediante el método de espectrometría de emisión con ICP (plasma de acoplamiento inductivo) o el de espectrometría de masas con ICP para el fluido quístico recogido del quiste ovárico endometriósico tal como se describió anteriormente. Sin embargo, el aparato usado en estos métodos es muy caro y se requiere más de la  
 5 mitad de un día antes de obtener el resultado medido, de modo que estos métodos pueden no ser genéricos o prácticos actualmente.

En contraposición, la concentración del "hierro hémico" o "hierro libre" puede medirse mediante el método de desarrollo de color y los reactivos usados en este método son económicos y pueden obtenerse resultados tras un  
 10 periodo de tiempo de varios minutos, de modo que esta técnica puede ser un método genérico para obtener resultados de manera sencilla y más rápida. Todavía más, un valor medido de la concentración del "hierro total" es casi igual que un valor medido de la concentración de valoración para el "hierro hémico". El resultado de la valoración también fue el mismo tanto para el "hierro total" como para el "hierro hémico".

15 También puede contemplarse otra realización de este tipo tal que parte de un tejido diana se recoge de un quiste ovárico endometriósico de un sujeto mediante "biopsia". En este caso de biopsia, el riesgo de cancerización o transformación maligna puede determinarse con mayor exactitud además de hallazgos patológicos y/o hallazgos patológicos.

20 En la "biopsia" mencionada anteriormente o en la "biopsia líquida" que se desarrolló recientemente como nueva tecnología para analizar componentes derivados de una enfermedad presente en la sangre y fluidos corporales, todavía puede contemplarse también otra realización de la presente invención. De hecho, se toma como muestra o se recoge una pequeña cantidad de fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos usando un endoscopio o similar para efectuar la medición de la concentración de hierro y la caracterización del riesgo en  
 25 tiempo real, de modo que es posible adelantar rápidamente el tratamiento necesario tal como tratamiento quirúrgico a partir de los resultados obtenidos (por ejemplo, cuando hay alta probabilidad de cáncer).

También se prevén las siguientes realizaciones:

30 (1) Un método para determinar la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso mediante un dispositivo de prueba y de diagnóstico, que incluye las etapas de

35 presentar un valor de referencia de punto de corte calculado a partir de un valor de la concentración de hierro de un fluido quístico de un quiste ovárico endometriósico que es anatómicamente benigno y a partir de un valor de la concentración de hierro del fluido quístico de un quiste ovárico endometriósico que es canceroso, presentado mediante una parte de presentación de imágenes del dispositivo de prueba y de diagnóstico,

40 obtener un valor de la concentración de hierro midiendo la concentración de hierro del fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos obtenidos de un sujeto en que se sospecha transformación maligna, mediante una unidad de medición del dispositivo para medir la concentración de hierro,

45 comparar el valor medido de la concentración de hierro y la concentración de hierro del sujeto con el valor de referencia de punto de corte para determinar que hay una probabilidad de que el quiste ovárico del sujeto sea canceroso cuando el valor medido de la concentración de hierro en el sujeto es inferior al valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro, mediante una unidad de determinación del dispositivo,

50 en el que la concentración de hierro es al menos una de la concentración de hierro total, la concentración de hierro hémico o la concentración de hierro libre, siendo la concentración de hierro preferiblemente una combinación de la concentración de hierro total o la concentración de hierro hémico con la concentración de hierro libre, y

recoger una muestra del fluido quístico del quiste ovárico endometriósico del sujeto mediante una unidad de toma de muestras del dispositivo.

55 (2) Un dispositivo de prueba y de diagnóstico para determinar la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso, que incluye

60 una unidad de medición de la concentración de hierro para medir la concentración de hierro en un fluido quístico del quiste ovárico endometriósico obtenido de un sujeto en que se sospecha transformación maligna,

una parte de presentación de datos para presentar un valor de punto de corte de la concentración de hierro que se calcula de antemano a partir de los valores medidos de la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico que es anatómicamente (patológicamente) benigno y a partir de los valores medidos de la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico canceroso,

65 una unidad de determinación para valorar que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico

del sujeto sea canceroso cuando se compara un valor medido de la concentración de hierro del sujeto con el valor de punto de corte de la concentración de hierro y es significativamente menor que el valor de punto de corte,

5 en el que, la concentración de hierro es al menos una (i) la concentración de hierro total, (ii) la concentración de hierro hémico o (iii) la concentración de hierro libre, siendo la concentración de hierro preferiblemente una combinación de la concentración de hierro total o la concentración de hierro hémico con la concentración de hierro libre,

10 en el que, el valor de punto de corte de cada concentración de hierro es de 63 mg/l para (i), 63 mg/l para (ii) y 10 mg/l para (iii) respectivamente, o el valor de punto de corte de cada concentración de hierro es de 64,8 mg/l para (i), 72,7 mg/l para (ii) y 7,18 mg/l para (iii) respectivamente.

15 (3) Un método de adquisición de datos para determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos, caracterizado porque incluye una etapa para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de quistes ováricos endometriósicos de un sujeto,

20 en el que, la determinación se realiza de tal manera que hay probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando un valor medido está por debajo de un valor de punto de corte de referencia que se calculó de antemano con respecto a la concentración de hierro en fluidos quísticos,

en el que, la concentración de hierro es al menos una de (i) la concentración de hierro total, (ii) la concentración de hierro hémico, o (iii) la concentración de hierro libre,

25 en el que, el valor de punto de corte de cada concentración de hierro es de 63 mg/l para (i), 63 mg/l para (ii) y 10 mg/l para (iii) respectivamente, o el valor de punto de corte de cada concentración de hierro es de 64,8 mg/l para (i), 72,7 mg/l para (ii) y 7,18 mg/l para (iii) respectivamente.

30 (4) Un método de adquisición de datos para determinar la probabilidad de que quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos, caracterizado porque incluye una etapa de medición de la concentración de hierro para medir la concentración de hierro en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico, en el que la determinación o valoración se realiza mediante al menos uno de los siguientes criterios (a) a (c):

35 (a) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 64,8 mg/l;

(b) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 72,7 mg/l;

40 (c) se determina la probabilidad de cancerización cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 7,18 mg/l.

45 (5) Un método de adquisición de datos para determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos, caracterizado porque incluye las etapas de

calcular un valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro partiendo de la base de valores medidos de la concentración de hierro en una pluralidad de fluidos quísticos de quistes ováricos endometriósicos anatómicamente benignos, y

50 medir la concentración de hierro en un fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos de un sujeto en que se sospecha transformación maligna, para obtener un valor medido,

en el que, la determinación incluye además las etapas de

55 comparar el valor medido de la concentración de hierro en el sujeto con el valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro, y

60 determinar que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico del sujeto sea canceroso cuando el valor medido de la concentración de hierro en el sujeto es inferior al valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro,

en el que, la concentración de hierro es una cualquiera de la concentración de hierro total, la concentración de hierro hémico o la concentración de hierro libre,

65 en el que, la concentración de hierro es la concentración de hierro hémico que incluye meta-hemo y oxi-hemo,

que incluye además una etapa para medir la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

5 (6) Un método para determinar el plan de tratamiento tras la determinación de la probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso, caracterizado porque incluye las etapas de

10 presentar un valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro calculado a partir de los valores medidos de la concentración de hierro en los fluidos quísticos de quistes ováricos endometriósicos anatómicamente benignos y los valores medidos de la concentración de hierro en los fluidos quísticos de quistes ováricos endometriósicos cancerosos,

15 medir la concentración de hierro en un fluido quístico de los quistes ováricos endometriósicos de un sujeto en que se sospecha transformación maligna, para obtener un valor medido,

comparar el valor medido de la concentración de hierro en el sujeto con el valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro,

20 determinar que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico del sujeto sea canceroso cuando el valor medido de la concentración de hierro en el sujeto es inferior al valor de referencia de punto de corte de la concentración de hierro,

adelantar el tratamiento quirúrgico, cuando la probabilidad de transformación maligna es alta,

25 en el que la concentración de hierro es al menos una de la concentración de hierro total, la concentración de hierro hémico o la concentración de hierro libre, siendo la concentración de hierro preferiblemente la concentración de hierro total o una combinación de concentración de hierro hémico y la concentración de hierro libre.

30 en el que, la concentración de hierro es la concentración de hierro hémico que incluye meta-hemo y oxi-hemo, y que incluye además

35 una etapa de medición de la razón de presencia de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico.

**Aplicabilidad industrial**

40 Tal como se describió anteriormente, es posible adquirir datos para determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos usando el método de adquisición de datos según la presente invención. Por tanto, es posible determinar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos partiendo de la base de los datos adquiridos mediante el método de adquisición de datos según la presente invención. Además, es posible diagnosticar la probabilidad de que los quistes ováricos endometriósicos sean cancerosos usando el dispositivo de diagnóstico según la presente invención. Por tanto, el método de adquisición de datos según la presente invención y el aparato de diagnóstico según la presente invención contribuyen en gran medida con la práctica clínica.

Por consiguiente, la presente invención puede aplicarse para industria relacionada con el diagnóstico y la medicina, por ejemplo.

50 **Descripción del código**

1 Sonda de una unidad de medición de la concentración de hierro

55 2, 2' Elemento de inserción

3 Sonda para la parte de formación de imágenes

10, 20, 30 Dispositivo de diagnóstico

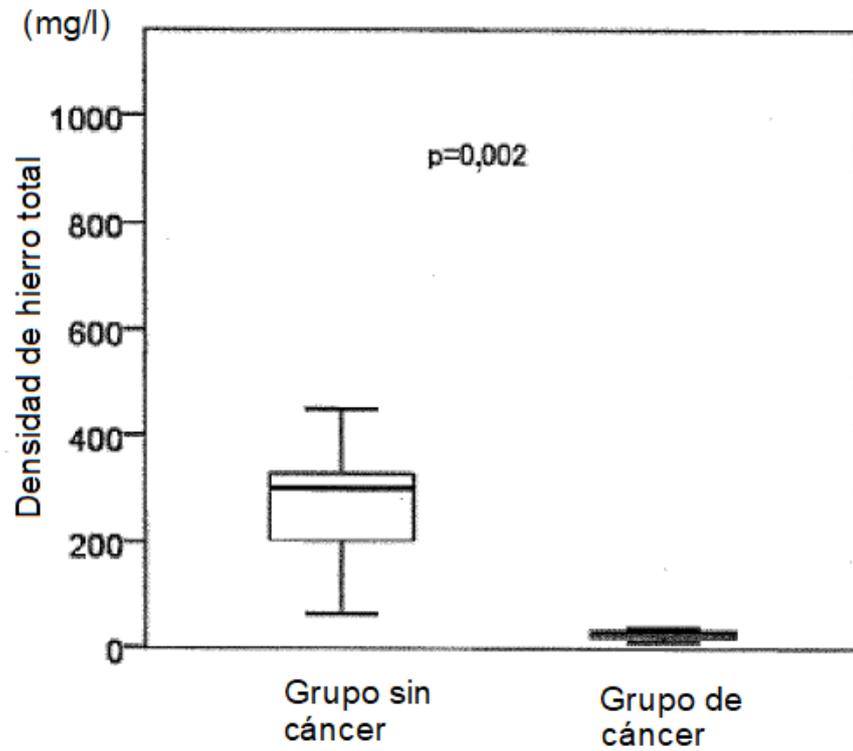
60

**REIVINDICACIONES**

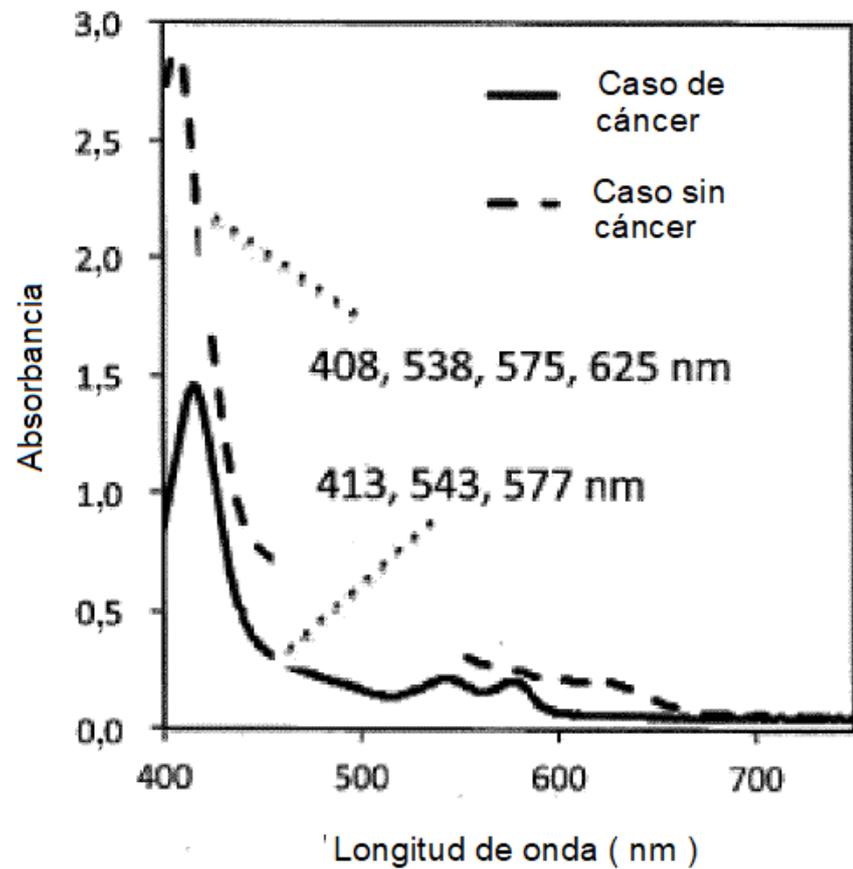
1. Método para adquirir datos para determinar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico, que incluye una etapa de medir la concentración de hierro en un fluido quístico de dicho quiste ovárico endometriósico, realizándose la determinación mediante al menos uno de los siguientes criterios de (a) a (c):
- (a) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;
- (b) se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;
- (c) se determina la probabilidad de cancerización cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l;
- caracterizado porque incluye una etapa de medir la razón de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico en el que:
- se determina que no hay probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico no es menor de 1/1,
- se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es menor de 1/1.
2. Método según la reivindicación 1, en el que se predice cancerización cuando la concentración de meta-hemo/concentración de oxi-hemo es mayor de 0 y menor de 0,50.
3. Método según la reivindicación 2, en el que se predice cancerización cuando la concentración de meta-hemo/concentración de oxi-hemo es mayor de 0 y menor de 0,35.
4. Dispositivo de diagnóstico para diagnosticar la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico, caracterizado porque está dotado de al menos una parte de medición para medir la concentración de hierro en el fluido quístico de dicho quiste ovárico endometriósico y para medir la razón de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico del quiste ovárico endometriósico, que es adecuado para determinar que:
- se determina que no hay probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico no es menor de 1/1,
- se determina la probabilidad de cancerización del quiste ovárico endometriósico cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es menor de 1/1, y
- en el que el dispositivo comprende una unidad de determinación adaptada específicamente para determinar las probabilidades según el método de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Dispositivo de diagnóstico según la reivindicación 4, caracterizado porque dicha parte de medición tiene una sonda dispuesta en un elemento de inserción que puede insertarse en la vagina de un sujeto en investigación.
6. Dispositivo de diagnóstico según la reivindicación 4 o 5, caracterizado porque dicha unidad de determinación realiza al menos una de las siguientes determinaciones (A) a (C):
- (A) determinación de que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro total en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;
- (B) determinación de que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro hémico en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 63 mg/l;
- (C) determinación de que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la concentración de hierro libre en el fluido quístico es mayor de 0 mg/l e igual a o menor de 10 mg/l.

7. Dispositivo de diagnóstico según la reivindicación 6, en el que la unidad de determinación realiza la siguiente determinación (D):
- 5 (D) determinación de que hay una probabilidad de que el quiste ovárico endometriósico sea canceroso cuando la razón de concentración de meta-hemo/oxi-hemo en el fluido quístico es menor de 1/1.
8. Dispositivo de diagnóstico según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, caracterizado porque está dotado además de una unidad de formación de imágenes para visualizar los quistes ováricos endometriósicos.
- 10 9. Dispositivo de diagnóstico según la reivindicación 8, caracterizado porque dicha unidad de formación de imágenes tiene una sonda que está dispuesta en un elemento de inserción que puede insertarse en la vagina de un sujeto en investigación.
- 15 10. Dispositivo de diagnóstico según la reivindicación 8 o 9, caracterizado porque dicha unidad de formación de imágenes es una unidad de formación de imágenes ecográfica.

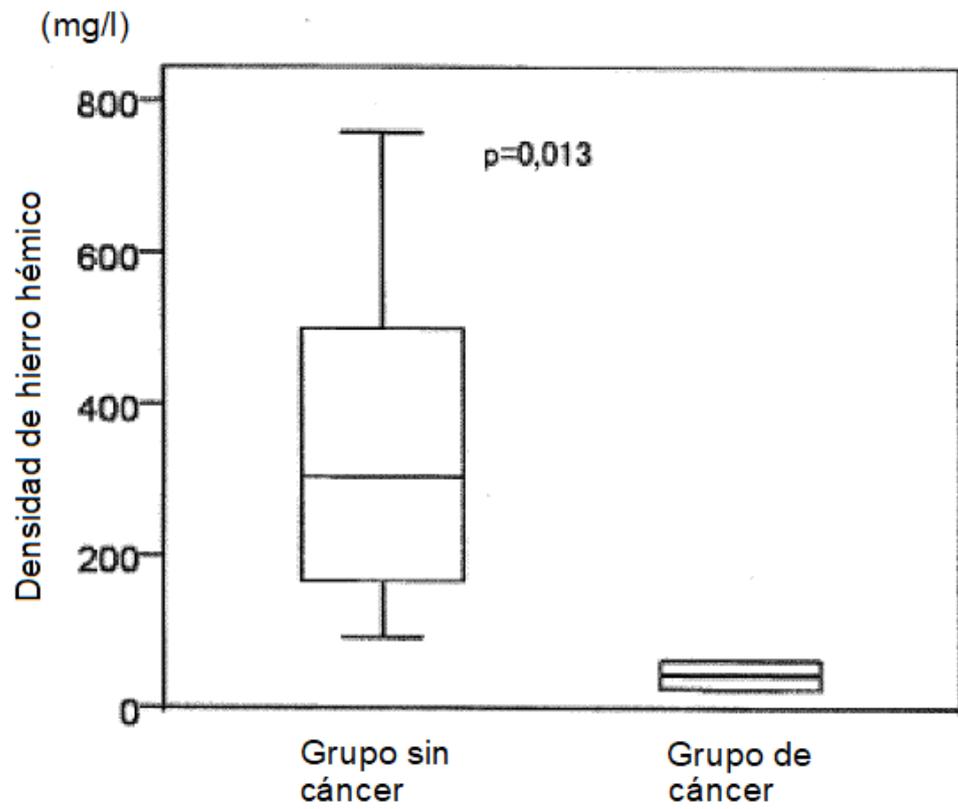
[Fig. 1]



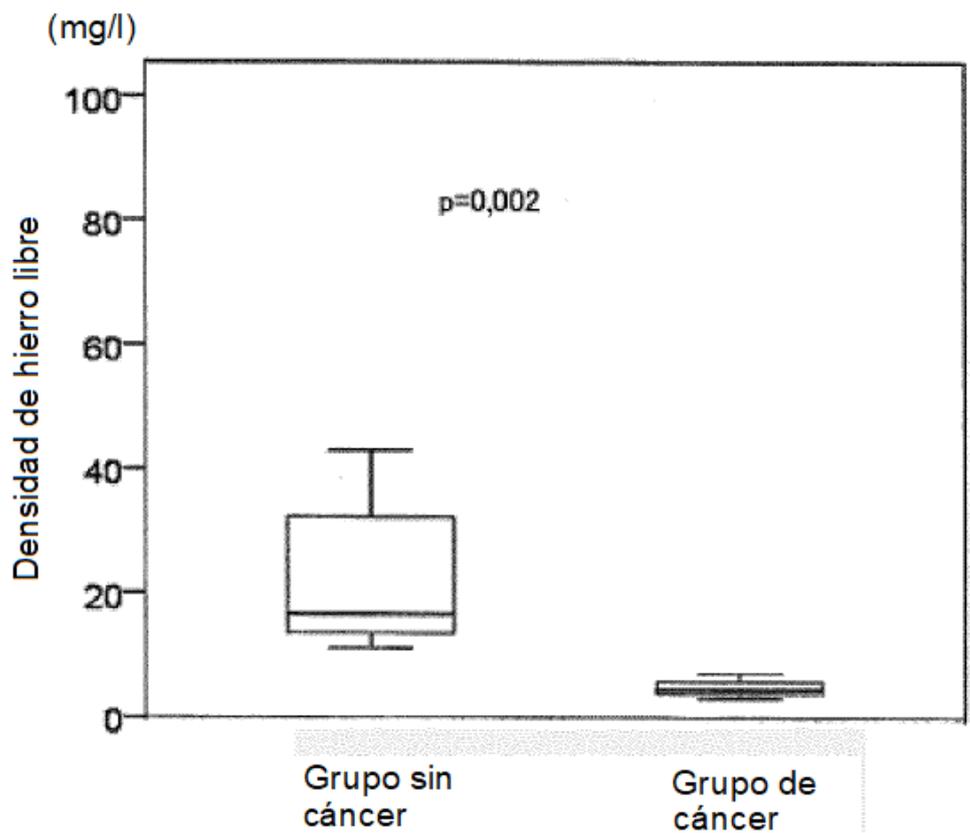
[Fig. 2]



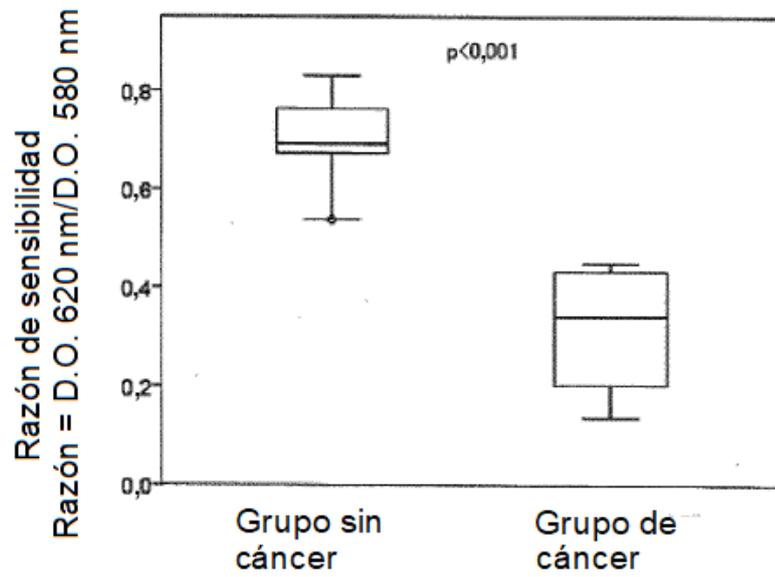
[Fig. 3]



[Fig. 4]



[Fig. 5]



[Fig. 6]

