

# Enzilab

Reviews

## CÂNCER DE OVÁRIO: CA-125, HE4, ROMA

### Câncer de ovário

O câncer de ovário é a quarta causa de morte mais comum por câncer em mulheres em todo o mundo. A forma mais letal de câncer ginecológico, o câncer de ovário é potencialmente curável se diagnosticado cedo. No entanto, menos de 30% de todos os casos de câncer do ovário são diagnosticados nos estágios I/II. De acordo com a Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer, a taxa de sobrevida de pacientes que detectaram a doença após cinco anos é de 46%. No entanto, quando a doença é diagnosticada mais cedo, a taxa de sobrevida aumenta para 94%.

O diagnóstico quando realizado cedo leva a um excelente prognóstico, porém, quando o estágio da doença já está avançado, o que ocorre com aproximadamente 70% das pacientes, a taxa de sobrevida é <20%, mesmo quando realizadas cirurgia e quimioterapia.

### CA-125

O CA-125 está elevado (acima de 35 U/mL) em mais de 85% dos carcinomas de ovário em estágios avançados, porém, encontra-se elevado em apenas 50% dos casos em estágios iniciais. Aproximadamente 6% das mulheres com CA-125 acima de 35 U/mL não são portadoras de carcinoma de ovário. A baixa sensibilidade para detecção precoce faz com que o uso isolado deste marcador como método de rastreamento não seja adequado.

Apesar da baixa especificidade par identificar tumores ovarianos em estágios iniciais, o CA-125 é muito utilizado para a diferenciação de tumores benignos e malignos

principalmente em mulheres na pós-menopausa com tumor ovariano. Valores de CA-125 maiores de 95U/mL em mulheres pós-menopáusicas têm valor preditivo positivo de 95% para diferenciar massas benignas de malignas. Além da prevalência de carcinoma de ovário ser baixa na população de mulheres na pré-menopausa, a especificidade do CA-125 não é boa, já que muitas condições benignas e fisiológicas podem confundir nessa avaliação diferencial quando se utiliza apenas o CA-125 como marcador. Já há algum tempo vem sendo proposta a avaliação do CA-125 juntamente com outros marcadores com o objetivo de melhorar a acurácia da predição de malignidade de massas ovarianas.

### HE4 (Human Epididymis Protein 4)

Similar ao CA-125, o HE4 é encontrado em tumores epiteliais de ovário, sendo usado em conjunto com o CA-125 para identificação e monitoramento das pacientes. A primeira determinação de HE4 (proteína epididimal humana) ocorreu no epitélio do epidídimo distal. Esse biomarcador tem pouca expressão em epitélios dos tecidos respiratórios e reprodutivos, incluindo ovários, mas alta expressão no tecido de câncer de ovário. Adicionalmente, altos níveis secretados podem ser encontrados no soro de pacientes com câncer de ovário, por esse ser um biomarcador sorológico que, comparado aos outros utilizados previamente, possui sensibilidade aumentada para a detecção do câncer de ovário, principalmente no estágio I da doença.

A combinação desses dois marcadores tumorais, CA-125 e HE4, resulta em maior acurácia que qualquer um deles isoladamente, sendo possível a determinação de massa pélvica benigna ou maligna em mulheres pré e pós menopausa. Huhtinen et al relataram uma sensibilidade de 78,6% e especificidade de 95% no carcinoma ovariano vs. cistos endometriais.

Na análise das pacientes na pré e pós-menopausa, tanto a associação do HE4 ao CA-125, como o HE4 isoladamente, obtiveram maior acurácia com relação ao CA-125 isoladamente em mulheres na pré-menopausa. A diferenciação de malignidade na pré-menopausa é difícil uma vez que muitas doenças benignas que ocorrem nesta faixa etária, como miomas uterinos e endometriose elevam o valor do CA-125, não sendo possível, portanto, diferenciar nestes casos a presença de malignidade através da avaliação do CA-125. O HE4 auxilia nesta avaliação, pois seu valor, na maioria das vezes, não se eleva. O HE4 tem maior especificidade na avaliação de doenças benignas. Além disso, observou-se aumento de HE4 em mais de 50% dos tumores que não expressam CA-125. Portanto, a associação destes dois marcadores parece melhorar a predição de malignidade em tumores ovarianos.



# Enzilab

Análises Clínicas  
Confiança sempre

24 anos

Cachoeira do Sul  
Rua Marechal Floriano, 88  
(51) 3722 6090

Santa Cruz do Sul  
Rua Marechal Deodoro, 189  
(51)30563026

Rua Euclides Kliemann, 1030  
(51) 3715 2919



[www.enzilab.com.br](http://www.enzilab.com.br)

### DICA DO ENZILAB

Sugerimos baixar o aplicativo disponível e gratuito para smartphones e tablets intitulado ROMA Score, que calcula automaticamente o valor do ROMA, bastando para isso informar os valores de CA-125 e HE4.

## ÍNDICE ROMA

### Algoritmo do Risco de Malignidade Ovariana ( *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm* )

A estratificação de risco através dos biomarcadores CA-125 e HE4 é realizada pelo Algoritmo do Risco de Malignidade Ovariana (ROMA), que estratifica as mulheres como sendo de alto ou baixo risco para câncer epitelial de ovário, incluindo o status de menopausa e níveis séricos pré-operatórios dos dois marcadores tumorais, classificando corretamente 94% de mulheres com câncer epitelial de ovário.

ROMA tem uma fórmula para pré-menopausa e outra para mulheres na pós-menopausa. Ambas incluem níveis de HE4 e CA125, mas os pesos na fórmula para pré-menopausa de HE4 são maiores, porque o CA125 é mais frequentemente elevado na pré-menopausa em pacientes com doenças benignas.

Moore et al. descrevem que o algoritmo classificou corretamente 94% das mulheres com câncer de ovário epitelial. Esta exatidão elevada ajuda a estratificar as mulheres em grupos de baixo e alto risco e, portanto, pode contribuir para melhor diagnóstico, tratamento e prognóstico.

As pacientes são classificadas como baixo ou alto risco para doença maligna através dos algoritmos abaixo. Para calcular o PI, o ensaio de valores obtidos do HE4 e CA 125 são inseridos nas equações abaixo, dependendo do estado da menopausa das mulheres.

#### Estimativa de risco das doentes com massa pélvica

O algoritmo **ROMA** calcula uma probabilidade preditiva de encontrar cancro epitelial do ovário durante cirurgia.

#### Cálculo do Índice Preditivo (IP)

É calculado um Índice Preditivo para doentes pré-menopausa e pós-menopausa separadamente, utilizando as equações (1) e (2) abaixo. Para calcular o IP, os valores do ensaio obtidos a partir do HE4 e do CA 125 são introduzidos nas equações a seguir, dependendo do estado de menopausa das mulheres.

#### 1. Pré-menopausa:

$$IP = -12.0 + 2.38 * \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 * \text{LN}[\text{CA125}]$$

#### 2. Pós-menopausa:

$$IP = -8.09 + 1.04 * \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 * \text{LN}[\text{CA125}]$$

em que, LN = Logaritmo Natural. Não utilizar LOG = Log<sub>10</sub>.

#### Cálculo do valor do ROMA

Para calcular o valor do ROMA (i.e. probabilidade preditiva), introduza o valor calculado para o IP na equação (3):

$$3. \text{Valor do ROMA (\%)} = \exp(\text{IP}) / [1 + \exp(\text{IP})] * 100 \text{ em que } \exp(\text{IP}) = E_{\text{ip}}$$

#### Estratificação em grupos de baixo risco e de alto risco

##### Mulheres pré-menopausa:

Valor do ROMA  $\geq$  11.4 % = alto risco de encontrar cancro epitelial do ovário.

Valor do ROMA  $<$  11.4 % = baixo risco de encontrar cancro epitelial do ovário.

##### Mulheres pós-menopausa:

Valor do ROMA  $\geq$  29.9 % = alto risco de encontrar cancro epitelial do ovário.

Valor do ROMA  $<$  29.9 % = baixo risco de encontrar cancro epitelial do ovário.

#### FONTES:

- Anton, Cristina. Predição de malignidade de tumores ovarianos utilizando marcadores tumorais, índice de risco e ROMA. Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Mestre em Ciências. São Paulo, 2011.
- HE4 – Human Epididymis Protein 4. Bula do Kit. Roche Diagnostics. Mannheim, Alemanha, 2015.