

Marcadores tumorales CA125, He4 e índice ROMA en cáncer de ovario



Tumor markers CA125, He4, ROME index in ovarian cancer

Marcadores tumorais CA125, He4 e índice ROMA no câncer de ovário

Sánchez Tenesaca, Joselyn; Galarraga Pérez, Edison

 **Joselyn Sánchez Tenesaca**

jsanchez9245@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

 **Edison Galarraga Pérez** ea.galarraga@uta.edu.ec

Universidad Técnica de Ambato, Ecuador

Revista de Investigación en Salud VIVE

Centro de Estudios Transdisciplinarios, Bolivia

ISSN: 2664-3243

ISSN-e: 2664-3243

Periodicidad: Cuatrimestral

vol. 5, núm. 15, 2022

editor@revistavive.org

Recepción: 08 Agosto 2022

Aprobación: 28 Noviembre 2022

Publicación: 23 Diciembre 2022

URL: <http://portal.amelica.org/ame/journal/541/5413580021/>

Resumen: El cáncer de ovario es un problema de salud pública para el cual no se cuenta con métodos de tamizaje estandarizados, no obstante, los marcadores Ca125, He4 y el índice de Roma tiene un gran valor en el diagnóstico y pronóstico de esta patología. **Objetivo.** Analizar el comportamiento de los marcadores tumorales Ca125 y He4 e índice de Roma en la predicción de malignidad en pacientes con masas ováricas. **Materiales y Métodos.** Se tomaron los resultados de laboratorio de 112 mujeres atendidas en el Hospital General Ambato de los valores séricos de Ca125, He4 y su correspondiente cálculo del índice de Roma. Se los dividió en el grupo pre y postmenopáusico, maligno y benigno. **Resultados.** El análisis de los resultados definió la relación de Ca 125 y He4 con el diagnóstico de cáncer de ovario con un nivel de confianza del 95% y valor de $p < 0,05$. La probabilidad de diferenciar cáncer de ovario de procesos benigno para Ca125, He4 e índice de Roma fue del 93,33%, 84,4 y 99,7, respectivamente. **Conclusiones.** El mejor predictor de malignidad es el índice de Roma. Se encontraron valores séricos elevados de He4 mayores para pacientes postmenopáusicas. Se requieren más estudios que avalen un método de tamizaje estandarizado para el cáncer de ovario.

Palabras clave: Antígeno Ca-125, Temozolomida, Índice de Roma, Cáncer de ovario, malignidad.

Abstract: Ovarian cancer is a public health problem for which there are no standardized screening methods; however, Ca125, He4 and Rome index markers are of great value in the diagnosis and prognosis of this pathology. **Objective.** To analyze the behavior of tumor markers Ca125 and He4 and Rome index in the prediction of malignancy in patients with ovarian masses. **Materials and Methods.** The laboratory results of 112 women attended at Hospital General Ambato were taken for serum Ca125, He4 and their corresponding calculation of the Rome index. They were divided into premenopausal and postmenopausal, malignant and benign groups. **Results.** Analysis of the results defined the relationship of Ca 125 and He4 with the diagnosis of ovarian cancer with a confidence level of 95% and value of $p < 0.05$. The probability of differentiating ovarian

cancer from benign processes for Ca125, He4 and Rome index was 93.33%, 84.4 and 99.7, respectively. **Conclusions.** The best predictor of malignancy is the Rome index. Elevated serum He4 values were found to be higher for postmenopausal patients. Further studies are needed to support a standardized screening method for ovarian cancer.

Keywords: Ca-125 antigen, Temozolomide, Rome index, Ovarian Neoplasms, Malignancy.

Resumo: O câncer do ovário é um problema de saúde pública para o qual não existem métodos de triagem padronizados. No entanto, os marcadores índice Ca125, He4 e Roma são de grande valor no diagnóstico e prognóstico desta patologia. **Objetivo.** Analisar o comportamento dos marcadores tumorais Ca125 e He4 e o índice de Roma na previsão de malignidade em pacientes com massas ovarianas. **Materiais e métodos.** Os resultados laboratoriais de 112 mulheres tratadas no Hospital Geral Ambato foram tomados para o soro Ca125, He4 e seu correspondente cálculo do índice de Roma. Eles foram divididos em grupos pré e pós-menopausa, malignos e benignos. **Resultados.** A análise dos resultados definiu a associação de Ca125 e He4 com o diagnóstico de câncer de ovário a um nível de confiança de 95% e valor de $p < 0,05$. A probabilidade de diferenciar o câncer de ovário dos processos benignos para Ca125, He4 e índice de Roma foi de 93,33%, 84,4 e 99,7, respectivamente. **Conclusões.** O melhor preditor de malignidade é o índice de Roma. Os valores elevados de soro He4 foram considerados mais altos para pacientes na pós-menopausa. São necessários mais estudos para apoiar um método padronizado de triagem para o câncer de ovário.

Palavras-chave: Antígeno Ca-125, Temozolomida, índice de Roma, Neoplasias Ovarianas, malignidade.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario (CO) es la octava causa de cáncer en mujeres a nivel mundial. Se estimaron 313959 nuevos casos y 207252 fallecimientos en el 2020 a nivel mundial de los cuales 547 fueron diagnosticados en Ecuador. Es un problema de salud de pública que afecta a mujeres en edad productiva entre los 40-59 años y que no cuenta con un sistema de detección protocolizado (1,2).

La dificultad en su detección se ve aunada por la inespecificidad del cuadro clínico. En el 70% de los casos se presenta como una colitis agravada con síntomas como distensión y dolor abdominal, cambios en los hábitos evacuatorios como diarrea alternada con estreñimiento; solo en el 11% presenta sangrado vaginal. Síntomas como la urgencia miccional y polaquiuria son frecuentes. En etapas avanzadas de la enfermedad se esperan síntomas de masa como saciedad temprana, aumento de perímetro abdominal, ascitis. Es imprescindible tomar en cuenta estos síntomas en la evaluación médica, así como, la identificación de factores de riesgo (3,4).

Los factores de riesgo identificables son: historia familiar, etnia (mujeres caucásicas), infertilidad, ciclos ovulatorios ininterrumpidos, nuliparidad, primer embarazo posterior a los 25 años, terapia hormonal de remplazo, endometriosis, ingesta de fibra dietética, tabaco. Por otro lado, la predisposición genética por la

mutación del gen BRCA 1 y 2, es considerada causante del 9-24% de los casos de CO (2-5).

La mayoría de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas de la enfermedad, esto se atribuye a la clínica inespecífica y la falta de métodos de cribado suficientemente efectivos para implementarlos como medidas públicas. Sin embargo, existen marcadores tumorales como Antígeno Cancerígeno 125 (Ca125) que tiene baja especificidad (79%) y sensibilidad (78%) por lo que no se recomienda su uso independiente. Por otro lado, la Proteína Epididimal Humana 4 (He4) tiene una sensibilidad (79%) semejante a Ca125 para detectar CO en etapas tardías, pero es más específica (93%) para determinar la malignidad de un tumor ovárico. La asociación de estos marcadores tumorales ha sido poco estudiada, no obstante, existen estudios que reportan mayor eficacia en el diagnóstico al combinar estos marcadores (3-6).

Un ejemplo claro de la ventaja de la combinación de estos marcadores es el índice de Riesgo de Malignidad Ovárica (Roma), un algoritmo que calcula el riesgo alto o bajo de malignización de una masa ovárica en base a los valores séricos de Ca125, He4 y estado menopáusico de cada paciente, premenopáusico o postmenopáusico. Este índice tiene una especificidad del 85% y sensibilidad del 82%. Varios estudios han confirmado su utilidad en el diagnóstico de cáncer de ovario, no obstante, sigue sin establecerse un método de cribado efectivo por lo que se requiere mayor investigación en el área (6,7).

En este estudio se propone analizar el comportamiento de los marcadores tumorales Ca125 y He4 en comparación con el índice de Roma para determinar el método más adecuado en cuanto a la predicción de malignidad en pacientes con masas ováricas (8)

MATERIALES Y MÉTODOS

Los datos fueron obtenidos del sistema AS400 y DATALAB del Hospital General Ambato del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social previa autorización escrita del personal competente correspondientes al periodo enero 2018 – diciembre 2021. Se realizó un estudio documental, observacional, de carácter descriptivo y corte transversal basado en los registros de laboratorio de pacientes a quienes se les realizaron los marcadores tumorales Ca125 y He4 en sangre con diagnóstico de masa ovárica en estudio. Otro criterio de inclusión fue que posterior a los análisis clínicos, los pacientes muestren el diagnóstico definitivo de CIE10: C56 (tumor maligno de ovario) y D27 (tumor benigno de ovario). Es decir, los valores de los marcadores tumorales fueron previo diagnóstico y tratamiento. Se tomó en cuenta el estado premenopáusico y postmenopáusico de la descripción de los exámenes y se descartaron los pacientes con otro tipo de cáncer. Se tomaron en cuenta 112 registros que cumplían con los requisitos para este estudio.

Los datos fueron manejados en Excel y extrapolados al programa estadístico SPSS. Se verificó el valor del índice de Roma según los datos de los registros. La diferencia significativa de la expresión de Ca125 y He4 con respecto a la malignidad del tumor fue determinada por chi-cuadrado. La diferencia significativa de la expresión de Ca125 y He4 con respecto al estado premenopáusico y postmenopáusico fue determinado por U de Mann-Whitney.

El rendimiento diagnóstico de Ca125, He4 e índice de Roma para malignidad fue determinado por las curvas de ROC.

Se cumplieron con los criterios éticos requeridos para este tipo de estudio, los registros de laboratorio fueron filtrados por los marcadores tumorales y el diagnóstico, no se tuvo acceso a los datos personales de los pacientes con lo cual se protege su identidad

RESULTADOS

Se obtuvieron 112 registros válidos para la investigación de los cuales 98 (87,5%) fueron descritos como benignos y 14 (12,5%) como malignos, 68 en estado premenopáusico y 44 en estado postmenopáusico. El índice de Roma cataloga a 14 pacientes como alto riesgo y 98 como bajo riesgo.

Comparación de Ca125, He4 e Índice de Roma en pacientes premenopáusicas y postmenopáusicas

La expresión de Ca125 y He4, así como, el índice de roma en los estados pre y post menopáusico fueron mayores para el grupo con patología maligna. No se encontró diferencias en la expresión de Ca125 en relación al estado pre y postmenopáusico, pero He4 muestra mayor expresión en el estado postmenopáusico (Figura 1 y 2)

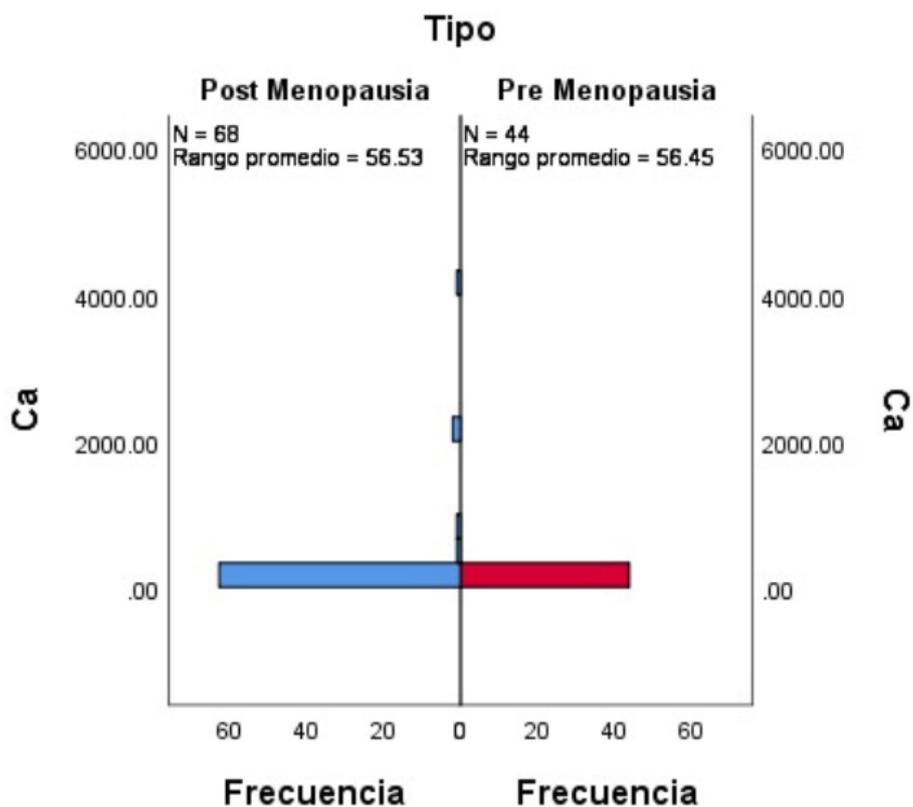


Figura 1
Antígeno cancerígeno en relación al estado pre y postmenopáusico

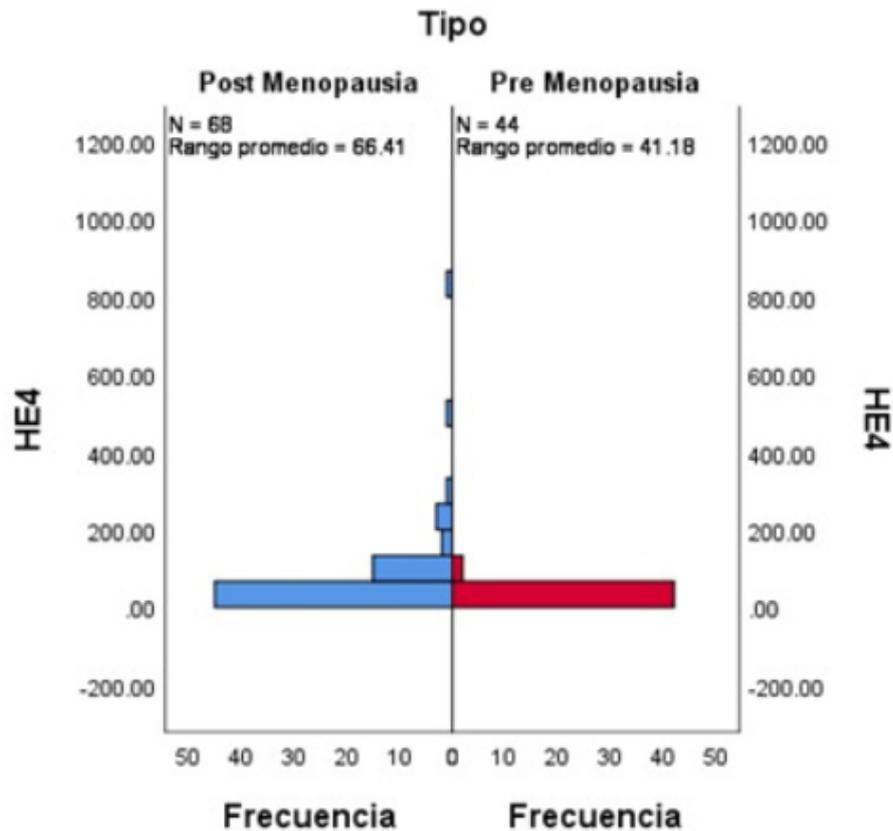


Figura 2

Proteína epididimal en relación al estado pre y postmenopáusico

En relación al índice de Roma todas las pacientes de alto riesgo se encontraban en postmenopausia y las de bajo riesgo en premenopausia.

Ca125 y He4 en sangre, e índice de Roma en el diagnóstico de cáncer de ovario

El punto de corte para Ca125 fue de 35 U/Ml y para He4 se estableció por rangos de edad 0 - 39 años (60.5 pmol/L), 40 - 59 años (>76.2 pmol/L), 60 - 69 años (>82.9 pmol/L), >70 años (>104 pmol/L). El punto de corte de Índice de Roma para definir alto riesgo es de 11,4% para premenopausia y 29,3% para postmenopausia.

Con respecto a Ca125, del 87,5% de los benignos 10,71% resultaron positivos y del 12,5% de los malignos el 8,93% de igual manera. Es decir, Ca 125 está relacionado con el diagnóstico de tumor de ovario con un nivel de confianza del 95% y valor de $p < 0,05$.

Con respecto a He4, del 87,5% de los benignos 8,93% y del 12,5% de los malignos el 9,82%, resultaron positivos. Es decir, He4 está relacionado con el diagnóstico de tumor de ovario con un nivel de confianza del 95% y valor de $p < 0,05$.

Curva de ROC con respecto al valor diagnóstico de Ca125, He4 e índice de Roma en el diagnóstico de cáncer de ovario

Los resultados de los marcadores tumorales, Ca125 y He4, e Índice de Roma fueron graficados en las curvas de ROC, la probabilidad de diferenciar un tumor maligno de ovario fue del 93,33%, 84,4 y 99,7, respectivamente. Se define al índice de Roma como el mejor predictor de malignidad en este estudio (Figura 3)

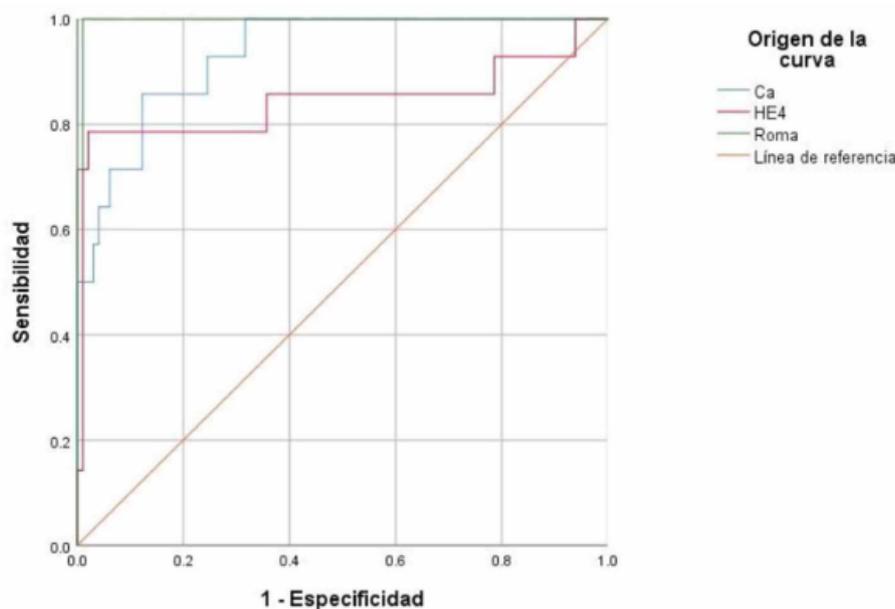


Figura 3
Curva ROC para comparar Ca125, He4 y el índice de Roma

DISCUSIÓN

Al evaluar el comportamiento de los marcadores tumorales Ca125, He4 e Índice de Roma se evidencia su relación marcada con la malignidad tumoral y la postmenopausia. En especial, índice de Roma muestra probabilidad de diferenciar la malignidad de un tumor ovárico del 99,7% mientras He4 muestra mayor expresión en pacientes postmenopáusicas. Estos resultados sugieren que el aumento de estos marcadores tumorales y del riesgo determinado por Roma incrementan en la patología maligna tanto en pre y postmenopausia.

En relación a la información actual se encontró que los resultados expuestos coinciden con los de Lycked et al., que en un estudio multicéntrico de 638 pacientes demuestra que Ca125 es superior a He4 para identificar a mujeres con cáncer de ovario. Así como, la especificidad de Ca125 para diferenciar la malignidad de los tumores ováricos fue verificado por Suri et al. en una revisión sistemática de los años 2011 hasta 2020 que tomó en cuenta 73 estudios. Otros estudios coinciden con estos resultados (9,10).

Al contrario de este estudio, otras investigaciones determinaron que la utilidad de He4 es equivalente a Ca125 (11).

He4 muestra la más baja probabilidad para diferenciar la malignidad de los tumores lo que establece un vínculo con el estado postmenopáusico y se muestra indiferente con la patología benigna. Estos resultados coinciden con los expuesto por Dewan et al. en un estudio de 67 pacientes donde se encontró que el He4 incrementa en los casos de cáncer ovárico, concluyendo que este marcador tiene una mejor discriminación entre tumores malignos y benignos de ovario (12,13). Este hecho está relacionado con la mayor especificidad de He4 a diferencia de Ca125 que se altera en varias condiciones diferentes al cáncer. Son muchos los estudios que avalan la combinación de estos marcadores para alcanzar la precisión en el diagnóstico de CO (7,13–15)

Los valores en sangre de Ca125 no mostraron diferencias entre el estado pre y postmenopáusico, estos resultados coinciden con los de Deveci et al. en un estudio de 93 pacientes, 42 en premenopausia y 51 en postmenopausia. Los autores concluyen que no hay relación significativa en los valores de los marcadores tumorales (Ca125 y He4) en estos grupos. Además, al igual que en este estudio, se encuentran niveles elevados de Ca125 en el grupo de tumores malignos en estado postmenopáusico (8,16).

El índice de Roma tiene la mayor eficiencia diagnóstica. Es el mejor marcador para diferenciar tumores benignos de malignos en comparación con He4 y Ca 125. Varios autores sustentan este hallazgo. (8,17–19) No fue posible determinar la relación del índice de Roma con los estados pre y postmenopáusicos debido a que la totalidad de la población de bajo riesgo pertenecían a premenopausia y viceversa. Se puede afirmar que los procesos malignos, es decir, el grupo de alto riesgo estuvo relacionado con la postmenopausia, lo cual, coincide con Melo et al. al comparar el índice de Roma con He4 en los estados pre y postmenopáusicos (20).

Una de las limitaciones encontradas fue la falta de registro sobre otros factores como la paridad, tabaquismo, antecedentes de endometriosis, infecciones vaginales recurrentes, entre otros, que hubieran aportado otros análisis al estudio.

Para futuros estudios los puntos de corte de los marcadores tumorales en la población haría un aporte importante en la práctica clínica ginecológica, así como, la determinación de los factores que alteran Ca125 y He4 en sangre servirían de base para investigar nuevas correlaciones.

Esta serie de estudios nos permitirán establecer un método de tamizaje diagnóstico precoz para evitar las muertes de mujeres en edad productiva, en su mayoría y aunar los efectos de este problema de salud pública

CONCLUSIONES

Ca125, He4 e índice de Roma son herramientas necesarias para el diagnóstico y pronóstico de las pacientes con masa ovárica en estudio. El índice de Roma muestra la mayor eficacia diagnóstica para determinar la malignidad de los tumores. Ca125 es superior a He4 para identificar a mujeres con tumores ováricos. Sin embargo, sus valores se ven afectados por múltiples factores por lo que debe asociarse a He4, un marcador tumoral nuevo, que muestra mayor especificidad para este tipo de cáncer. Se requieren más estudios para identificar la combinación correcta de marcadores en índices, no obstante, el índice de Roma muestra ser una herramienta valiosa en la práctica clínica

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Estimated number of deaths in 2020, World, both sexes, all ages [Internet]. International Agency for Research of Cancer. 2020 [citado 31 de octubre de 2022]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. Gallardo-Rincón D, Bahena-González A, Alamilla-García G, Espinosa-Romero R. Detección oportuna del cáncer de ovario epitelial. SMEo [Internet]. 2018;17(2):16-22. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2018/vol17/supl2/2.pdf>

3. Stewart C, Ralyea C, Lockwood S. Ovarian Cancer: An Integrated Review. *Seminars in Oncology Nursing* [Internet]. abril de 2019 [citado 27 de octubre de 2022];35(2):151-6. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749208119300129>
4. Gallardo-Rincón D, Alamilla-García GC, Salcedo-Hernández RA, Bahena-González A, Álvarez-Gómez RM, Arango-Bravo EA, et al. Oncoguía de cáncer de ovario 2020. *Latin America Journal of clinical science and medical technology* [Internet]. 2020;2:225-41. Disponible en: <https://cancercenter.tec100.com/wp-content/uploads/2022/04/Oncologia-de-cancer-de-ovario-2020.pdf>
5. Gaona-Luviano P, Medina-Gaona LA, Magaña-Pérez K. Epidemiology of ovarian cancer. *Chin Clin Oncol* [Internet]. agosto de 2020;9(4):47. Disponible en: <https://cco.amegroups.com/article/view/45941/html>
6. Elorriaga MÁ, Neyro JL, Mieza J, Cristóbal I, Lluca A. Biomarkers in Ovarian Pathology: From Screening to Diagnosis. Review of the Literature. *J Pers Med* [Internet]. 29 de octubre de 2021;11(11):1115. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jpm11111115>
7. Lycke M, Kristjansdóttir B, Sundfeldt K. A multicenter clinical trial validating the performance of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm and risk of malignancy index. *Gynecol Oncol* [Internet]. octubre de 2018;151(1):159-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.08.025>
8. Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr Probl Cancer* [Internet]. abril de 2019;43(2):135-44. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0147027218300746?via%3Dihub>
9. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clinical Biochemistry* [Internet]. 1 de julio de 2011 [citado 6 de noviembre de 2022];44(10):884-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000991201100316X>
10. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, et al. Prospective Multicenter Study on CA 125 in Postmenopausal Pelvic Masses. *Gynecologic Oncology* [Internet]. 1 de agosto de 1994 [citado 6 de noviembre de 2022];54(2):117-23. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825884711796>
11. Samborski A, Miller MC, Blackman A, MacLaughlan-David S, Jackson A, Lambert-Messerlian G, et al. HE4 and CA125 serum biomarker monitoring in women with epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol* [Internet]. 2022;44(1):205-13. Disponible en: <https://content.iospress.com/articles/tumor-biology/tub220016>
12. Núñez Nájera M, Morey León G, Nicola Salas E, Vega-Luzuriaga P. Utilidad de la Proteína Epididimal Humana 4 (HE4) en la detección de Cáncer de ovario. *Rev Oncol Ecu* [Internet]. 30 de abril de 2018 [citado 7 de noviembre de 2022];22-33. Disponible en: <https://roe-solca.ec/index.php/johs/article/view/47/54>
13. Dewan R, Dewan A, Jindal M, Bhardawaj M. Diagnostic Performance of Serum Human Epididymis Protein 4 (HE4) for Prediction of Malignancy in Ovarian Masses. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2019 [citado 7 de noviembre de 2022];20(4):1103-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6948914/>
14. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of

- ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* [Internet]. enero de 2009;112(1):40-6. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2008.08.031>
15. Zhu C, Zhang N, Zhong A, Xiao K, Lu R, Guo L. A combined strategy of TK1, HE4 and CA125 shows better diagnostic performance than risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in ovarian carcinoma. *Clin Chim Acta*. 1 de enero de 2022;524:43-50.
 16. Deveci B, Serdar BS, Kemik PK, Keskin HŞ, Yildirim N, Özdemir N, et al. CA125, YKL-40, HE-4 and Mesothelin: a new serum biomarker combination in discrimination of benign and malign epithelial ovarian tumor. *Turkish Journal of Biochemistry* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 7 de noviembre de 2022];44(4):438-51. Disponible en: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/tjb-2019-0038/html>
 17. Wang Q, Wu Y, Zhang H, Yang K, Tong Y, Chen L, et al. Clinical Value of Serum HE4, CA125, CA72-4, and ROMA Index for Diagnosis of Ovarian Cancer and Prediction of Postoperative Recurrence. *Clin Lab* [Internet]. 1 de abril de 2019;65(4). Disponible en: <https://www.clin-lab-publications.com/article/2976>
 18. Bendifallah S, Body G, Daraï E, Ouldamer L. [Diagnostic and prognostic value of tumor markers, scores (clinical and biological) algorithms, in front of an ovarian mass suspected of an epithelial ovarian cancer: Article drafted from the French Guidelines in oncology entitled «Initial management of patients with epithelial ovarian cancer» developed by FRANCOGYN, CNGOF, SFOG, GINECO-ARCAGY under the aegis of CNGOF and endorsed by INCa]. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [Internet]. febrero de 2019;47(2):134-54. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2018.12.013>
 19. Suri A, Perumal V, Ammalli P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 27 de agosto de 2021;11(1):17308. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-96552-9>
 20. Melo Â, Veríssimo R, Farinha M, Martins NN, Martins FN. Discriminative value of CA-125, HE4, Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses: conclusions from a referral Centre in Portugal. *J Obstet Gynaecol* [Internet]. noviembre de 2018;38(8):1140-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/01443615.2018.1457632>