

## Klinický přínos ROMA indexu při diagnostice ovariálního karcinomu

<sup>1</sup>Kučera R., <sup>1</sup>Topolčan O., <sup>2</sup>Presl J., <sup>2</sup>Novotný Z., <sup>1</sup>Svobodová Š., <sup>1</sup>Vrzalová J.,  
<sup>1</sup>Fuchsová R., <sup>2</sup>Betincová L., <sup>2</sup>Rokyta Z.

<sup>1</sup>Imunoanalytická laboratoř, FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

<sup>2</sup>Gynekologicko-porodnická klinika, FN a LF v Plzni, Univerzita Karlova v Praze

### SOUHRN

*Cíl studie:* Sledování a vyhodnocení přínosu výpočtu ROMA indexů u ovariálního karcinomu a porovnání s hodnotami sérových nádorových markerů HE4 a CA125.

*Typ studie:* Prospektivní studie

*Materiál a metody:* V období od června 2010 do prosince 2011 bylo v Imunoanalytické laboratoři FN Plzeň vyšetřeno sérum 553 pacientek gynekologicko-porodnické kliniky. Pacientky byly rozděleny do skupin podle diagnóz (benigní, maligní) a dále pak do dalších dvou skupin podle menopauzálního statusu. Hodnoceny byly tedy celkem čtyři skupiny. U všech pacientek bylo stanoveno HE4 a CA125 chemiluminiscenční metodou na přístroji Architect i1000 (Abbott, USA). Dále byly vypočítány ROMA indexy a jejich hodnoty porovnány se sérovými hodnotami HE4 a CA125. Pro veškeré další statistické výpočty byl použit statistický software SAS 9.2.

*Výsledky:* ROMA indexy, HE4 a CA125 byly významně zvýšeny ve skupině premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s histologicky potvrzeným karcinomem ovarií oproti skupinám s benigním tumorem ovarií. Pro diferenciální diagnostiku benigních a maligních nádorů ovarií je možné použít ROMA indexy, HE4 a CA125 (shodně p-Value <0,0001). Podle hodnot AUC jsme sestavili pořadí užitečnosti jednotlivých parametrů v premenopauzálním a postmenopauzálním období. Nejvyšší přínos měl v našem souboru žen výpočet ROMA2 indexu, který se kalkuluje v postmenopauzálním období (AUC=0,9777), následuje pak CA125 postmenopauzálně (AUC=0,9715) a CA125 premenopauzálně (AUC=0,9534). Nejnižší výtěžnost měl HE4 premenopauzálně (AUC=0,8702).

*Závěr:* Hodnoty ROMA1 indexu, ROMA2 indexu, HE4 a CA125 byly významně zvýšené ve skupinách ovariálních karcinomů oproti skupinám benigních nádorů ovarií. Výše uvedené parametry lze tudíž použít pro diferenciální diagnostiku ovariálního karcinomu. Pokud bychom měli hovořit o možném využití při prvozáchytu karcinomu ovarií, v našem souboru se jevil nejlépe ROMA2 index. ROMA1 index nedosáhl takové efektivity. Z hodnot AUC je možné dále vysledovat, že HE4 nedosáhl tak dobrých výsledků jako CA125. Jejich vzájemná kombinace a výpočet zejména ROMA2 indexu však ukazuje na oprávněnost zařazení HE4 do rutinního klinického využití.

*Klíčová slova:* ROMA index, HE4, CA125, ovariální karcinom

### SUMMARY

**Kucera R., Topolcan O., Presl J., Novotny Z., Svobodova S., Vrzalova J., Fuchsova R., Betincova L., Rokyta Z.: Clinical benefit of ROMA index in the diagnosis of ovarian cancer**

*Objective:* Monitoring and evaluation of the benefit of ROMA indexes calculation in ovarian cancer and comparison with values of serum tumor markers HE4 and CA125

*Design:* Prospective study

*Material and Methods:* In the period from June 2010 to December 2011 was in the Immunoanalytical laboratory, University Hospital Pilsen serum of 553 patients from department of Gynecology and Obstetrics examined. Patients were divided into groups by diagnosis (benign, malignant) and then into the other two groups according to menopausal status. Total of four groups were evaluated. For all patients HE4 and CA125 were determined using the chemiluminescent Architect i1000 instrument (Abbott, USA). In addition, ROMA indexes were calculated. In the next step ROMA values were compared with the serum HE4 and CA125 values. Statistical software SAS 9.2 was used for all other statistical calculations.

*Results:* ROMA indexes, HE4 and CA125 were significantly increased in the group of premenopausal and postmenopausal patients with histologically confirmed ovarian cancer compared with groups of benign ovarian tumors. For differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors can be used ROMA indexes, HE4 and CA125 (both p-value <0.0001). According to the AUC, we compiled a ranking usefulness of the various parameters in pre-menopausal and postmenopausal period. The highest contribution had in our group of women the calculation of ROMA2 index that is calculated in postmenopausal period (AUC = 0.9777), followed by the CA125 postmenopausal (AUC = 0.9715) and CA125 premenopausal (AUC = 0.9534). The lowest yield was HE4 premenopausal (AUC = 0.8702).

*Conclusion:* Values of ROMA1 index, ROMA2 index, HE4 and CA125 were significantly increased in groups of ovarian cancer compared with benign ovarian tumors groups. All the parameters can be used for differential diagnosis of ovarian cancer. If we were talking about a possible use in primary detection of ovarian cancer ROMA2 index was the best one. ROMA1 index did not reach such efficiency. According AUC can be observed that HE4 didn't achieve such good results as CA125. Their combination, and especially ROMA2 index calculation shows the permissibility of HE4 inclusion into routine clinical practice.

*Key words:* ROMA index, HE4, CA125, ovarian cancer

## Úvod

V posledních několika letech vedla snaha o zvýšení efektivity diagnostického procesu u karcinomu ovarií k zavedení výpočtu ROMA indexu (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Až do nedávné doby byl CA125 (Cancer antigen 125) jediným nádorovým markerem využívaným pro diagnostiku karcinomu ovarií [1]. Po roce 2000 se objevily práce s využitím markeru HE4 (Human epididymis protein 4) [2]. Právě sérové hladiny HE4, CA125 a menopauzální status pacientky jsou základní vstupní kritéria pro výpočet ROMA indexu.

Podle údajů Národního onkologického registru ČR byla v roce 2009 incidence ovariálního karcinomu v ČR 22,5/100000 [3]. Ovariální malignity jsou z gynekologických nádorů nejčastější příčinou smrti. Tyto nádory představují 5% ze všech nádorů u žen a dále 23% z gynekologických zhoubných nádorů [4, 5]. Pozornost věnovaná vyhledávání nových parametrů pro rozšíření možností primární a diferenciální diagnostiky ovariálního karcinomu je zcela oprávněná [6, 7]. V naší studii jsme se rozhodli vyhodnotit přínos ROMA indexu v celém věkovém spektru pacientek.

## Materiál a metody

V období od června 2010 do prosince 2011 bylo v Imunoanalytické laboratoři FN Plzeň vyšetřeno sérum 553 pacientek gynekologicko-porodnické kliniky. 523 žen bylo s benigním nádorem ovarií a 30 žen bylo s karcinomem ovarií. U všech pacientek byl stanoven HE4 a CA125 chemiluminiscenční metodou na přístroji Architect i1000 (Abbott, USA). Dále byly vypočítány ROMA indexy podle metodiky Moore et al. [8] a jejich hodnoty porovnány se sérovými hodnotami HE4 a CA125. Rovnice pro výpočet ROMA indexů a příslušných prediktivních indexů ukazuje Tabulka 1.

Pro určení menopauzálního statusu žen byla použita metodika Čepický a spol., kdy hodnota FSH < 40 IU/l znamenala status premenopauzální a hodnota FSH ≥ 40 IU/l status postmenopauzální [9]. Odběry sérových vzorků u pacientek byly provedeny předoperačně či před léčbou, diagnózy byly histologicky verifikované s rovnoměrným zastoupením nádorů ve stadiu FIGO I – IV. Protože jsme byli limitováni počtem karcinomů, jichž bylo 30, hodnotili jsme soubor žen s karcinomy ovarií jako celek a nedělili jsme ho již dále na jednotlivá stadia. Pro veškeré statistické výpočty byl použit statistický software SAS 9.2.

**Table 1:** Calculation of ROMA index

ROMA1 (%)	$ROMA1 = \exp(PI_1) / [1 + \exp(PI_1)] \times 100$
$PI_1$	$PI_1 = -12.0 + 2.38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]$
ROMA2 (%)	$ROMA2 = \exp(PI_2) / [1 + \exp(PI_2)] \times 100$
$PI_2$	$PI_2 = -8.09 + 1.04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \times \text{LN}[\text{CA125}]$

**Table 2:** Postmenopausal women (FSH ≥ 40 IU/l), malignant vs. benign

Analyte (units)	Diagnosis	N	Mean	Median	Min. – Max.	p-Value Wilcoxon test
HE4 (pmol/l)	malignant	13	649	312	17.10 - 1842	<0.0001
	benign	177	51.72	39.50	26.70 - 3590	
CA 125 (IU/l)	malignant	13	2349	295	32.80 - 44850	<0.0001
	benign	177	65.80	16.20	3.60 - 2331	
ROMA2 (%)	malignant	13	70.91	87.20	22.40 – 100	<0.0001
	benign	177	13.75	9.72	1.81 – 99.60	

**Table 3:** Postmenopausal women (FSH ≥ 40 IU/l), next analytical parameters

Analyte (units)	AUC	Cut-off	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
HE4 (pmol/l)	0.9345	89.00	86.28	76.92	29.41	98.05
		115.00	94.85	76.92	52.63	98.22
CA 125 (IU/l)	0.9715	36.00	85.31	92.30	31.57	99.34
		63.00	94.91	84.61	55.00	98.82
ROMA2 (%)	0.9777	26.40	88.50	92.30	37.50	99.35
		37.70	94.82	84.61	55.00	98.80

**Table 4:** Premenopausal women (FSH <40 IU/l), malignant vs. benign

Method (units)	Diagnosis	N	Mean	Median	Min. – Max.	p-Value Wilcoxon test
HE4 (pmol/l)	malignant	17	649	312	17.10 - 1842	<0.0001
	benign	346	51.72	39.50	26.70 - 3590	
CA 125 (IU/l)	malignant	17	2349	295	32.80 - 44850	<0.0001
	benign	346	65.80	16.20	3.60 - 2331	
ROMA1 (%)	malignant	17	70.91	87.20	22.40 – 100	<0.0001
	benign	346	13.75	9.72	1.81 – 99.60	

**Table 5:** Premenopausal women (FSH <40 IU/l), next analytical parameters

Method (units)	AUC	Cut-off	Specificity	Sensitivity	PPV	NPV
HE4 (pmol/l)	0.8702	88.00	85.07	52.94	45.00	97.66
		130.00	95.07	55.86	37.03	97.91
CA 125 (IU/l)	0.9534	68.00	89.27	94.11	30.18	99.67
		130.00	95.07	58.82	37.03	97.91
ROMA1 (%)	0.8817	7.50	83.23	70.58	17.39	98.26
		19.90	95.00	58.82	37.03	97.87

**Table 6:** Usefulness of each method according AUC

Ranking	Method (units)	AUC
1	ROMA2 (%)	0.9777
2	CA 125 postmenopausal (IU/l)	0.9715
3	CA 125 premenopausal (IU/l)	0.9534
4	HE4 postmenopausal (pmol/l)	0.9345
5	ROMA1 (%)	0.8817
6	HE4 premenopausal (pmol/l)	0.8702

## Výsledky

Výsledky statistických analýz jednotlivých skupin vytvořených podle metodických kritérií jsou shrnuty v Tabulkách 2– 5. V Tabulce 6. je pak souhrnné hodnocení užitečnosti jednotlivých parametrů u premenopauzálních a postmenopauzálních souborů žen, a to podle hodnoty AUC.

## Diskuse

V této práci jsme se věnovali vyhodnocení klinického přínosu ROMA indexu u pacientek s patologickým nálezem v malé pánvi. Při hodnocení jsme se zaměřili jak na přínos v diferenciální diagnostice, tak na možné použití v primární diagnostice, kde jsou u karcinomu ovarií stále velké rezervy [10, 11].

Veškeré maligní nálezy ve skupině ovariálního karcinomu byly histologicky verifikované.

V souborech benigních nádorů jsme se rozhodli sloučit pro toto vyhodnocení skupinu histologicky verifikovaných benigních nádorů ovarií s histologicky neverifikovanými nálezy. Chtěli jsme se tím více přiblížit situaci v klinické praxi, kdy většinou doba dodání laboratorního výsledku na klinické pracoviště předchází dobu dodání histologického nálezu. Druhým důvodem bylo, že histologická klasifikace někdy poněkud vylepšuje statistické parametry a více rozevívá nůžky mezi hodnotami nalezenými u benigních a maligních nádorů. Přes tento náš krok, jsou dosažené výsledky povzbudivé.

Co se týká diferenciální diagnostiky, potvrdil se náš předpoklad, že ROMA1 i ROMA2 index je využitelný v diferenciální diagnostice mezi benigním a maligním nádorem ovarií napříč věkovým spektrem (p-Value <0.0001). Tyto údaje uvádí Tabulka 2 a Tabulka 4. Další statistické parametry jsou uvedeny v Tabulce 3 a Tabulce 4. Zde záměrně uvádíme ke každému parametru, kromě AUC, dvojí hodnoty. První řádek u každého parametru ukazuje specifitu, senzitivitu, PPV a NPV u cut-off běžně používaném při rutinním hodnocení laboratorních nálezů. Druhý řádek ukazuje cut-off, senzitivitu, PPV (pozitivní prediktivní hodnota) a NPV (negativní prediktivní hodnota) při specifitě 95 %. Z námi vypočtených údajů je zřejmé, že ani jeden z analytů a ani vypočítávané ROMA indexy nesplňují kritéria „ideálního nádorového markeru“ pro prvozáchyt či screening.

Užitečnost jednotlivých markerů lze dovodit z hodnot AUC uvedených v Tabulce 6. V našich souborech žen se jevil nejlépe ROMA2 index, který je používán u žen po menopauze. ROMA1 index, který se používá u pacientek před menopauzou, nedosáhl tak vysoké efektivity. ROMA2 index je těsně následován CA125 stanoveným ve skupině postmenopauzální, dále pak hodnotou CA125 ze skupiny premenopauzální. HE4 nedosáhl ani v jedné skupině tak dobrých výsledků jako CA125, což však nesnižuje jeho význam v diagnostice

nádorů ovaríí, zejména s přihlédnutím k výsledným parametřům ROMA2 indexu.

V praxi je možné doporučit právě kombinaci nádorových markerů HE4 a CA125, protože asi 20 % epitelálních ovariálních karcinomů vykazuje velice slabé zvýšení sérových hladin CA125. Samotný marker CA125 může být tedy falešně negativní. U více než 50 % těchto malignit můžeme pozorovat zvýšené sérové hladiny HE4, a proto je kombinace obou markerů pro záchyt těchto nádorů přínosná.

## Závěr

Hodnoty ROMA1 indexu, ROMA2 indexu, HE4 a CA125 byly významně zvýšené ve skupinách ovariálních karcinomů oproti skupinám benigních nádorů ovaríí. Oba dva výše uvedené nádorové markery a také vypočítávané ROMA indexy lze použít pro diferenciální diagnostiku ovariálního karcinomu. Pokud bychom měli hovořit o možném využití při prvozáchytu karcinomu ovaríí, v našem souboru se jevil nejlépe ROMA2 index, který je používán u žen po menopauze. ROMA1 index, který se používá u pacientek před menopauzou, nedosáhl tak vysoké efektivity. Z hodnot AUC je možné dále vysledovat, že HE4 nedosáhl ani v jedné skupině tak dobrých výsledků jako CA125. Jejich vzájemná kombinace a výpočet, zejména ROMA2 indexu, však ukazuje na oprávněnost zařazení HE4 do rutinního klinického použití.

## Literatura

1. **Fritsche, H. A. and Bast, R. C.** CA125 in Ovarian Cancer: Advances and Controversy. *Clin. Chem.*, 1988, 44, p. 1379-1380.
2. **Hellstrom, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., et al.** The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer. Res.*, 2003, 63, p. 3695-3700.
3. ÚZIS (Národní onkologický registr ČR). Novotvary 2009 ČR. Praha: ÚZIS Zdravotnická statistika, 2012.
4. **Oberaigner, W., Minicozzi, P., Bielska-Lasota, M., Allemani, C., De Angelis, R., Mangone, L. and Sant, M.** Survival for Ovarian Cancer in Europe: The across-country variation did not shrink in the past decade. *Acta Oncol.*, 2012, 51(4), p. 441-453.

5. **Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., 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.*, 2009, 112, p. 40-46.
6. **Molina, R., Escudero, J. M., Augé, J. M., Filella, X., Foj, L., Torné, A., Lejarcegui, J., Pahisa, J.** HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour. Biol.*, 2011, 32(6), p. 1087-95.
7. **Chang, X., Ye, X., Dong, L., et al.** Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2011, 21(5), p. 852-858.
8. **Moore, R. G., Miller, M. C., Disilvestro, P., Landrum, L. M., Gajewski, W., Ball, J. J., Skates, S. J.** Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet. Gynecol.*, 2011, 118, p. 280-288.
9. **Čepický, P., Burdová, M., Cibula, D.** Doporučení k hormonální terapii a substituci perimenopauzy a postmenopauzy. *Česká gynekologie*, 2006, 2, p. 150-152.
10. **Van Gorp, T., Cadron, I., Despierre, E., Daemen, A., Leunen, K., Amant, F., Timmerman, D., De Moor, B. and Vergote, I.** HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br. J. Cancer.*, 2011, 104(5), p. 863-70.
11. **Bandiera, E., Romani, C., Specchia, C., Zanotti, L., Galli, C., Ruggeri, G., Tognon, G., Bignotti, E., Tassi, R. A., Odicino, F., Caimi, L., Sartori, E., Santin, A. D., Pecorelli, S. and Ravaggi, A.** Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2011, 20(12), p. 2496-506.

*Tato studie byla podpořena projektem Ministerstva zdravotnictví koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00669806 - FN Plzeň.*

Do redakce došlo 17. 8. 2012

*Adresa pro korespondenci:  
PharmDr. Radek Kučera, Ph.D.  
FN Plzeň*

*Imunoanalytická laboratoř, Oddělení nukleární medicíny  
Dr. E. Beneše 13  
305 99 Plzeň  
e-mail: kuucera@seznam.cz*