

DOSAGEM DO ANTÍGENO CA125 PARA ACOMPANHAMENTO DE TRATAMENTO E SEGUIMENTO PÓS-TRATAMENTO DE NEOPLASIA MALIGNA EPITELIAL DE OVÁRIO

Demandante: Departamento de Atenção Especializada/Secretaria de Atenção à Saúde
– DAE/SAS/MS

Apresentação

Algumas propostas de incorporação tecnológica no SUS são avaliadas pela CONITEC de forma simplificada, não sendo submetidas à consulta pública e/ou audiência pública. São propostas de relevante interesse público que tratam de ampliação de uso de tecnologias, nova apresentação de medicamentos ou incorporação de medicamentos com tradicionalidade de uso. Todas essas demandas envolvem tecnologias de baixo custo e baixo impacto orçamentário para o SUS e estão relacionadas à elaboração ou revisão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas (PCDT).

A Doença

O carcinoma de ovário é a neoplasia maligna ginecológica mais letal, com incidência mundial de 200.000 novos casos ao ano. No Brasil, a estimativa é de 6.190 novos casos para 2012 e de 2.963 mortes por esta doença. Dados internacionais estimam que cerca de 75% dos novos diagnósticos são realizados em estágios avançados, o que é responsável, em parte, pela alta mortalidade associada.

Cerca de 90% dos carcinomas de ovário são de origem epitelial, da superfície epitelial ovariana ou derivados mullerianos, como as tubas uterinas (trompas de Falópio). Os adenocarcinomas primários peritoneais são classificados e tratados como carcinomas ovarianos epiteliais. Os demais tumores ovarianos derivam de outras células, como as germinativas, estromais ou mistas, e não serão abordados, por apresentarem comportamento e tratamentos distintos.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

Entre os principais fatores de risco a considerar no diagnóstico de neoplasia maligna epitelial de ovário, incluem-se história de câncer de ovário em familiar(es) de primeiro grau, nuliparidade, infertilidade, obesidade e possivelmente uso de reposição hormonal (em especial estrogênica). Fatores aparentemente protetores são gestação prévia, amamentação, uso de contraceptivos orais e ligadura tubária.

Apenas 5% dos casos são considerados de origem familiar. A definição de história familiar positiva refere-se às pacientes com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer de ovário, incluindo aquelas com genótipo BRCA 1 ou famílias afetadas pela síndrome de Lynch. Em pacientes de alto risco, com mutações de BRCA 1 ou 2, a ooforectomia pode reduzir o risco.

Cerca de 60% das pacientes com neoplasia maligna epitelial de ovário apresentarão recidiva da doença em algum momento de sua evolução. O risco é particularmente alto nos estágios clínicos (EC) III e IV com volume residual de doença pós-operatório superior a 2 cm, situação em que a estimativa varia de 80% a 85% dos casos.

Além do estadiamento da doença e do volume residual pós-operatório, fatores de risco associados à recidiva são idade inferior a 40 anos, histologia mucinosa ou de células claras, grau histológico pouco diferenciado, *performance status* comprometido, tratamento inicial sem composto de platina, presença de ascite no momento da citorredução cirúrgica e persistência de níveis elevados do marcador CA 125 após quimioterapia de primeira linha.

O Antígeno CA 125

Evoluindo das enzimas ou hormônios, tem-se verificado, nas duas últimas décadas, um aumento do número dos chamados marcadores tumorais (substâncias circulantes, substâncias celulares, receptores de membrana celular, índices celular e nuclear, células, genes e expressões genéticas), cuja validade ou se consolidou como definitiva ou se inutilizou por ineficaz.

Essa evolução se deu não só em termos de métodos laboratoriais (por exemplo, a gonadotrofina coriônica humana (hCG) medida na urina de 24 horas substituída pela dosagem sérica da fração beta dessa gonadotrofina (beta-hCG), como marcador de

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

neoplasia de origem trofoblástica ou germinativa), mas também de elementos (a proteinúria de Bence-Jones substituída pela eletroforese de imunoglobulinas, como marcador de neoplasia de células plasmáticas) e mesmo de estruturas nucleares (o cromossoma Philadelphia e o gene bcr-abl, em casos de leucemia mielóide crônica).

A rigor, o desenvolvimento de novas técnicas e métodos laboratoriais distanciou progressivamente a identificação celular e macromolecular para níveis cada vez mais microcelulares e micromoleculares. De proteínas oncofetais, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a alfafetoproteína (alfa-FP), às enzimas séricas – especialmente a fosfatase alcalina (placentária e ósea) e as fosfatases ácida e ácida prostática –, nos anos 1980, aos marcadores imunofenotípicos e genéticos, nos anos 1990, muito mais se passou a compreender sobre a fisiopatologia das neoplasias malignas e, conseqüentemente, a se dispor de marcadores tumorais diversos, embora muito raramente sejam eles de especificidade patognomônica de uma doença, neoplásica ou não, o que os faz de pouca validade para o diagnóstico.

Também se verificou uma maior abrangência da utilização desses marcadores, que, além da finalidade de exame complementar diagnóstico, passaram a ser usados para a detecção precoce, para a indicação terapêutica, para a avaliação da resposta terapêutica e para o acompanhamento de doentes de certas neoplasias malignas.

No âmbito da ginecologia oncológica, em que pese o grande número de marcadores tumorais estudados, mantém-se a utilidade prática da beta-hCG nos casos de neoplasias trofoblásticas gestacionais (NTG), e essa utilidade ainda é questionável para o CA 125, um antígeno de composição glicoprotéica expresso nas estruturas derivadas do epitélio celômico, quanto à avaliação da resposta terapêutica e da progressão tumoral da neoplasia maligna epitelial de ovário.

O CA 125 é um antígeno expresso pelas estruturas derivadas do epitélio celômico e é encontrado na superfície das células ovarianas. Ele é uma glicoproteína que pesa mais de 200 kd e pode ser identificado no soro por radioimunoensaio por meio do anticorpo monoclonal OC 125.

O CA 125, como todo marcador, expressa o volume tumoral, mas, por ter baixo valor preditivo, não serve como fator prognóstico nem é indicativo de tratamento ou da expectativa da sobrevida de doentes tratadas. Também a sua utilidade como parte do aparato de detecção precoce da neoplasia maligna epitelial de ovário permanece objeto de estudos em andamento. Outros marcadores desse mais frequente tipo de tumor ovariano também se encontram sob experimentação, parecendo repetir a

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

significância e os limites do CA 125. Assim, no presente, ainda não se sabe como este marcador e os demais sob estudo podem contribuir efetivamente para todas essas finalidades.

Os níveis séricos do CA 125 são proporcionais ao volume tumoral, porém, em análises multivariadas, não se estabeleceu que os níveis pré-operatórios sejam um fator prognóstico independente ou influenciem a sobrevida. Porém, pós-operatoriamente, o CA125 mostra-se uma variável prognóstica independente, mas, a despeito de o aumento deste marcador em doente em remissão clínica completa seja altamente preditor de uma recidiva sintomática (que será detectável pelo exame físico ou por imagem em 4-6 meses), inexistência de evidência de que a quimioterapia imediata seja mais efetiva do que reservá-la para quando outras manifestações, além daquele aumento, seguem.

Valores progressivamente altos de CA 125 em dosagens seriadas são um indicador de que uma neoplasia maligna possa estar presente. Ao contrário, valores estáveis ou declinantes de CA 125 refletem a presença de cisto funcional. As dosagens devem ser feitas fora do período menstrual, pois o mês-truo tem sido associado com marcada elevação do CA 125. Corte no nível sérico deste marcador em 35 U/ml pode levar a erro de diagnóstico entre cistos benignos e tumores malignos em mulheres em fase menstrual. Estudos sugerem que esse corte seja de 65 a 200 U/ml para distingui-los, nessas mulheres.

A dosagem sérica do CA 125 também está aumentada em 59% dos casos de carcinoma pancreático, em 25% dos casos dos outros tumores sólidos e em 1,2% de pessoas normais. Em indivíduos com uma variedade de condições ou doenças benignas, o nível sérico do Ca 125 mostra-se elevado em mais de 30 U/ml: primeiro trimestre da gravidez, doença inflamatória pélvica, leiomioma uterino, endometriose, pancreatite, pleurite e peritonite. Além do mais, outras doenças, como a pericardite e a cirrose hepática, cursam com essa elevação em 70% dos casos.

A detecção do carcinoma de ovário por meio da dosagem sérica do CA 125 é contraproducente, dado que, para esta finalidade, o seu valor preditivo positivo é de apenas 16%, a despeito de sua sensibilidade ser de 83% e a sua especificidade, de 99,7%. A esse fator de invalidade, agregam-se o custo do exame, o aumento do número de laparotomias dispensáveis e o aumento da morbidade e da mortalidade por tratamentos cirúrgicos desnecessários.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

Resumindo, atualmente o CA 125 é um dos marcadores tumoral que ainda têm um papel questionável em neoplasia maligna epitelial de ovário. Alterações nos seus níveis séricos podem ser utilizadas como uma indicação de resposta terapêutica ou de progressão tumoral, mas ele não tem uma clara função na detecção, no diagnóstico ou no prognóstico desta neoplasia.

Aproximadamente 50% das doentes de câncer de ovário que têm dosagens séricas normais de CA 125 persistem com tumor residual ao final da terapia.

Há um único estudo que correlaciona a dosagem sérica do CA 125 na avaliação pré-operatória de doentes de carcinoma da trompa uterina com o intervalo livre de doença e a sobrevida global dessas doentes tratadas. Porém, como é um estudo retrospectivo, os seus resultados podem ter sido distorcidos por vieses estatísticos, sendo considerado relevante mais pela amostra de casos de um tumor raro do que por sua validade. Porém, como no carcinoma de ovário, os níveis séricos crescentes do CA 125 são um indicativo da progressão tumoral, situação em que apresenta 92% de sensibilidade, 90% de especificidade, 67% de valor preditivo positivo e 98% de valor preditivo negativo.

Concluindo, o CA 125 tem sua validade restrita à avaliação da resposta terapêutica e da progressão tumoral, em casos de diagnóstico confirmado de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de tuba uterina sob tratamento antineoplásico.

Diagnóstico e estadiamento

O câncer de ovário frequentemente se manifesta em estágios avançados, com a ocorrência de sintomas vagos, como distensão abdominal, dor abdominal ou pélvica, sintomas urinários, surgimento de massa abdominal, flatulência ou saciedade precoce relacionada a metástases peritoneais. Em alguns casos, pode ocorrer dispneia devido à ascite ou a derrame pleural associado. Os sintomas inicialmente não levam de imediato à suspeita de câncer. Sua evolução e persistência em mulheres entre 40 e 65 anos, faixa etária na qual a incidência torna-se mais frequente, pode levar o médico a suspeitar e diagnosticar esta neoplasia.

Mesmo com os exames e tratamentos disponíveis atualmente, não foi possível estabelecer um programa de triagem eficaz em mulheres assintomáticas. Em estudo

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

recente, com triagem por dosagens seriadas do marcador tumoral sérico CA 125 e ecografia transvaginal, não foi observada redução da mortalidade por carcinoma de ovário.

A avaliação da extensão tumoral (estadiamento) é basicamente cirúrgica. A cavidade pélvica e a abdominal devem ser exploradas meticulosamente em busca de implantes peritoneais e omentais, sendo necessário realizar pan-histerectomia na maioria dos casos. Mais detalhes sobre as intervenções cirúrgicas estão descritos a seguir. Todo o material cirúrgico obtido deve ser encaminhado para exames citológico e histopatológico.

Diagnóstico laboratorial

Os carcinomas epiteliais de ovário podem ser responsáveis pela produção do marcador tumoral CA 125. Esta glicoproteína pode estar presente em concentrações elevadas em pacientes com câncer de ovário, porém isoladamente não é útil como exame de triagem ou diagnóstico, podendo ser válido para o acompanhamento das pacientes em tratamento antineoplásico e durante seu seguimento.

Em pacientes com citologia peritoneal positiva para adenocarcinoma e com dúvidas sobre a origem primária tumoral, a razão entre os marcadores tumorais CA 125 e CEA acima de 25 pode ser útil para afastar o diagnóstico de tumores de origem gastrointestinal metastáticos para o peritônio.

Monitorização do Tratamento

- AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TERAPÊUTICA

Após o término do tratamento primário para o câncer epitelial de ovário, é de interesse avaliar se houve resposta completa (RC) por tomografia abdominal total e, no caso de doença metastática extra-abdominal pré-existente, tomografia também de tórax. O uso do marcador CA 125 é amplamente difundido como avaliação de resposta e doença persistente. Entretanto, cerca de 50% das pacientes com valores normais de CA 125 após a quimioterapia apresentam doença residual se avaliadas por cirurgia de *second look*.

Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) - Relatório nº 36

Em 70% dos casos, o aumento dos níveis de CA 125 precede os sinais e sintomas de recorrência em 3 a 5 meses, o que levou à ampla incorporação de sua dosagem a cada 3 meses como parte do acompanhamento oncológico. Entretanto, quando comparado o tratamento imediato na vigência da elevação do marcador com postergação somente na ocorrência de sintomas ou sinais, não foi observada melhora na sobrevida global ou na qualidade de vida como resultado de uma detecção precoce da recidiva.

Estimativa do Impacto Orçamentário

Embora não constante da Tabela do SUS, o CA 125 e outros marcadores séricos tumorais têm ampla utilização no Brasil. No SUS, até o momento, o marcador pode ser registrado e faturado como 02.02.03.096-2 - Pesquisa de antígeno carcinoembrionário (CEA), com o valor unitário de R\$ 13,35. Em 2011, foram realizadas 316.841 deste procedimento, no valor de R\$ 4.229.827,35.

Assim, a incorporação de um procedimento específico para a dosagem do CA 125, para acompanhamento de doentes de neoplasia maligna epitelial de ovário ou de trompa uterina ou de carcinomatose peritoneal, sob tratamento antineoplásico, não traria impacto financeiro para o SUS e orientaria uma melhor utilização deste marcador.

Recomendação da CONITEC

Diante do exposto, os membros da CONITEC presentes na 7ª reunião ordinária do dia 02/08/2012 recomendaram a incorporação da dosagem do antígeno CA125 para acompanhamento de tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário, conforme Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) a ser elaborada pelo Ministério da Saúde.

Decisão

PORTARIA SCTIE/MS Nº 37, DE 27 DE SETEMBRO DE 2012

Torna pública a decisão de incorporar a dosagem do antígeno CA125 para acompanhamento de tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário no Sistema Único de Saúde.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporado a dosagem do antígeno CA125 para acompanhamento de tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário no Sistema Único de Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646, as áreas técnicas do Ministério da Saúde terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar a oferta ao SUS. A documentação objeto desta decisão está à disposição dos interessados no endereço eletrônico: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/area.cfm?id_area=1611.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS AUGUSTO GRABOIS GADELHA

Publicação no Diário Oficial da União: D.O.U. Nº 193, de 04 de outubro de 2012, pág. 53.

Bibliografia Consultada

- 1- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
- 2- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria SAS Nº 458, de 21 de maio de 2012. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas da Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário.
- 3- Cohn DE, Kim KH, Resnick KE, O'Malley DM, Straughn JM Jr. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obst Gynecol*. 1985;151:981-6.
- 4- Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol*, 1998;25(3): 255-64.
- 5- Gadelha, MIP. Marcadores Tumorais em Ginecologia Oncológica. In: Figueiredo, EMA. *Ginecologia Oncológica*. São Paulo. Revinter, 2003. pp: 197-201.
- 6- Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol*. 2010;101(1):13-7.
- 7- Rustin GJ, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol*. 1996;7(4):361-4.
- 8- Yedema CA, Kenemans P, Wobbles T, et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. *Tumour Biol*. 1992;13(1-2):18-26.