

Um modelo fuzzy para análise do risco de malignidade de tumores do ovário considerando o biomarcador HE4

Ellen V. Silva,¹ Graciele P. Silveira,²
DFQM, CCTS – UFSCar, 18.052-780, Sorocaba/SP.

Resumo. O câncer é um grave problema de saúde pública mundial, cuja incidência tem crescido consideravelmente nos últimos anos. O câncer de ovário constitui-se na neoplasia mais letal do aparelho reprodutor feminino e um diagnóstico precoce é fundamental para o tratamento e a sobrevivência das pacientes. O objetivo deste trabalho foi desenvolver um modelo matemático via teoria de conjuntos fuzzy, para analisar o risco de malignidade de tumores de ovário, levando em consideração o nível de HE4 (proteína epididimal humana). Pesquisas recentes indicam que tal substância é um importante marcador tumoral para o câncer de ovário. A metodologia usada são os sistemas baseados em regras fuzzy (SBRF), com inferência de Mamdani e defuzzificação pelo centro de gravidade. Simulações foram implementadas, supondo diferentes quadros clínicos de pacientes e os resultados apontaram que o uso do biomarcador pode auxiliar na tomada de decisão em relação ao diagnóstico. A transição gradual entre tumores benigno e maligno, adequados à realidade, foi preservada.

Palavras-chave: Câncer de ovário; nível de HE4; modelagem matemática; lógica fuzzy.

1. Introdução

Segundo o Instituto Nacional do Câncer - INCA (2019b), câncer é a denominação dada a um conjunto de mais de 100 doenças. Essas doenças têm em comum o crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos

¹ellen.vilarinho@gmail.com

²graciele@ufscar.br

e órgãos. Por se dividirem rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, dando origem a formação de tumores, que podem se espalhar para as demais regiões do corpo.

Ainda de acordo com o referido instituto, câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, sendo responsável por mais de 9,5 milhões de mortes e 18 milhões de novos casos no mundo em 2018. Sua incidência tem crescido consideravelmente nos últimos anos tanto em países desenvolvidos como naqueles em processo de desenvolvimento. Estima-se que para o triênio 2020-2022, no Brasil ocorrerão 625 mil novos casos de câncer.

Não há uma causa única para o câncer. As causas podem ser externas (fatores ambientais) ou internas como os hormônios, condições imunológicas e mutações genéticas, porém entre 80% e 90% dos casos de câncer estão relacionados às causas externas. Pessoas idosas são mais vulneráveis ao desenvolvimento de câncer, pois o envelhecimento natural do ser humano traz mudanças às células. Há também o fato de que essas pessoas foram expostas por mais tempo aos diferentes fatores de risco, explicando em parte, o motivo da doença ser mais frequente em pessoas de maior idade.

No tratamento de câncer, uma das maiores dificuldades é localizar as células malignas e destruí-las, sem comprometer as células naturais e os tecidos do paciente. O propósito do tratamento é remover todas as células malignas do corpo, para que estas não venham à gerar um novo tumor, chamado de *recidiva*.

Os tratamentos disponíveis para o câncer são cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia ou transplante de medula óssea. Em muitos casos é necessário combinar mais de um tratamento.

A quimioterapia é o tratamento feito com medicamentos que possuem ação citotóxica (que causam danos às células). Pode ser utilizada para remover o tumor antes da cirurgia, mas normalmente é administrada após o tratamento cirúrgico ou radioterápico.

O tratamento com uso de radiação é a radioterapia, e tem como finalidade destruir as células doentes. É utilizado em tumores localizados, que não podem ser ressecados totalmente ou para tumores que costumam recidivar ou reaparecer. O uso desta terapia pode causar diversos efeitos colaterais localizados, deve ser usada com muita precisão para não causar lesões nos tecidos vizinhos.

Existem algumas substâncias, chamadas de *marcadores tumorais*, cujas

concentrações estão relacionadas às neoplasias. Tais substâncias são detectadas e qualificadas no sangue ou em outros fluidos orgânicos. Podem surgir com o aparecimento de tumores ou aumentam sua concentração na presença de células cancerígenas.

1.1 O câncer de ovário

Conforme Siegel et al. (2020), o câncer de ovário é o quinto tipo de câncer que mais mata mulheres, sendo o tumor mais letal do sistema reprodutor feminino e o oitavo câncer mais incidente entre as mulheres no mundo.

Para o ano de 2018, foram estimados 295 mil casos novos, representando 1,6% de todos os tipos de cânceres, o que corresponde a um risco de 7,8/100 mil mulheres (Bray et al., 2018; Ferlay et al., 2019). No ano de 2017, no Brasil ocorreram 3.879 mortes causadas pelo câncer de ovário, representando um risco equivalente a 3,75/100 mil mulheres. Para o Brasil esperam-se 6.650 novos casos de câncer de ovário para o triênio 2020-2022, correspondendo a um risco estimado de 6,18 novos casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2019a).

Segundo o INCA e a American Cancer Society - ACS (2019), os principais fatores de risco associados a esse tipo de câncer são: idade, histórico familiar de cânceres de ovário e de mama (mutações dos genes BRCA1 ou BRCA2), fatores relacionados à reprodução e hormônios, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade e tabagismo. Feng et al. (2020) destacam que mais de 75% dos casos são diagnosticados em pacientes com estágios III-IV (avançados) e a taxa de sobrevivência de 5 anos fica abaixo de 30%.

A falta de sintomas claros da doença e a inexistência de uma checagem específica influenciam na sua alta letalidade, portanto a detecção nos estágios iniciais da doença é um grande diferencial para melhorar a sobrevivência das pacientes.

Os ovários são dois órgãos situados na pequena bacia feminina, medindo aproximadamente $3,0 \times 2,5 \times 2,0 \text{ cm}^3$ cada um. São responsáveis pela reprodução, eliminando mensalmente um óvulo, para ser fecundado, e responsável também pela produção de hormônios desde a puberdade até a menopausa. A figura 1 mostra um dos ovários acometido por tumor.

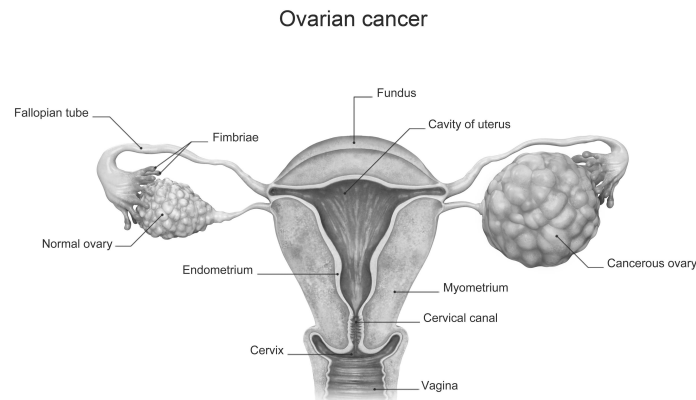


Figura 1: Ilustração do câncer ovariano.

Fonte: Site do Instituto de Câncer John Wayne.

<https://www.saintjohnscancer.org/gynecology/conditions-we-treat/ovarian-cancer/>

A menopausa é a data da última menstruação, resultante do climatério, período em que ocorre a perda da atividade folicular dos ovários, levando à diminuição dos hormônios e o término permanente da vida reprodutiva. Durante esse processo, ocorre a diminuição dos níveis de estrogênio, falhas na menstruação, altos níveis do FSH (hormônio Folículo Estimulante) e do LH (Hormônio Luteinizante). Com o aumento da expectativa de vida, muitas mulheres irão conviver até 1/3 de suas vidas com os sintomas e os efeitos provocados pelas alterações hormonais. Trata-se de um período considerável da vida e muito propenso ao desenvolvimento de diferentes tipos de tumores.

2 Objetivos

Os objetivos desta pesquisa foram:

- Compreender o modelo matemático elaborado por Alonso (2007), que buscou prever o índice de risco de malignidade de tumores ovarianos via teoria de conjuntos fuzzy.

- Complementar o sistema baseado em regras fuzzy (SBRF) por meio da inserção de uma nova variável de entrada (nível de HE4), que em pesquisas mais recentes tem se revelado como um importante marcador tumoral para o câncer de ovário.

Os detalhes da modelagem matemática desenvolvida serão explicitados nas próximas seções.

3. Modelo fuzzy para o risco de malignidade do câncer de ovário

A modelagem matemática é utilizada para descrever fenômenos do mundo real e suas tendências, no decorrer do tempo. Contudo, as doenças, os sintomas, o diagnóstico e as terapias são envoltos de incertezas: medidas imprecisas, categorizações linguísticas com limites vagos, prontuários incompletos, entre outros. Surge então a Teoria de Conjuntos Fuzzy, capaz de lidar com este tipo de incerteza, a partir do tratamento matemático de termos linguísticos como “aproximadamente” (Barros e Bassanezi, 2015).

Um SBRF é constituído por quatro módulos principais: módulo de fuzzificação, que representa as variáveis linguísticas de entrada e saída do sistema, transformadas em conjuntos fuzzy; módulo de inferência; base de regras e o módulo de defuzzificação, que é responsável por transformar a saída dada em conjunto fuzzy para um valor numérico (crisp).

No estudo desenvolvido por Alonso (2007), o intuito foi predizer o tipo de tumor ovariano (benigno ou maligno) utilizando a Teoria dos Conjuntos Fuzzy. Um SBRF foi constituído considerando como variáveis linguísticas de entrada o *Estado Menopausal*, os *Achados Ultrassonográficos* e o *Nível de CA-125*. A variável de saída adotada para o sistema foi o *Tipo de Tumor*. O módulo de inferência utilizado foi o de Mamdani e o método de defuzzificação foi o Centro de Gravidade. A base de regras fuzzy foi construída e pesos foram atribuídos, com a ajuda de uma especialista.

Neste trabalho decidimos por manter as variáveis linguísticas de entrada e saída do sistema propostas no estudo mencionado e realizar o acréscimo de uma nova variável de entrada, denominada *nível de HE4*. Consequentemente uma nova base de regras foi elaborada, dando origem a novas simulações computacionais como veremos adiante. Propriedades importantes relacionadas à

cada variável escolhida serão comentadas a seguir.

Para a variável de entrada *Estado menopausal* foram consideradas três classificações linguísticas: **Pré-menopausa**, período em que a mulher ainda está ovulando normalmente mas podem ocorrer aproximadamente até 3 meses de amenorreia (ausência de menstruação); **Peri-menopausa**, quando a mulher começa a parar de ovular, surgem os primeiros sintomas da menopausa e neste período podem ocorrer de 3 a 12 meses de amenorreia e **Pós-menopausa**, quando há o fim da ovulação, ocorrendo aproximadamente a partir de 12 meses de amenorreia. O termo linguístico “Peri-menopausa” foi incluído com a ajuda de uma médica especialista, levando em conta que uma mulher na Peri-menopausa possui maior risco de desenvolver tumores do que uma mulher na Pré-menopausa, e menor risco do que uma mulher na Pós-menopausa.

A variável de entrada *Achados ultrassonográficos* foi definida utilizando os graus 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 10, conforme classificação feita por Torres et al. (2002) (ver tabela 1).

Tabela 1: Valores para os achados ultrassonográficos - Torres et al. (2002).

Achados ultrassonográficos	achados
Cistos uniloculares simples com fina camada regular ou lesões sugerindo cisto dermoide	0
Cistos multiloculares com a parede regular e lisa (< 3mm) ou densa (> 3mm) ou tumor homogêneo contínuo com a parede hiperecogênica e bem definida	1
Cistos uniloculares ou cistos multiloculares com fina camada irregular ou septa (> 3mm)	2
Cistos multiloculares com a parede densa e irregular (< 3mm) e/ou septo irregular; ou cisto com a papilaridade irregular sobre 3mm	4
Lesão complexa, com predominância de cistos ou área sólida, sem irregularidade na superfície	5
Lesão complexa com irregularidade na superfície (< 3mm) ou camada mal definida e irregular; ou lesão sólida heterogênea	10
Multiplicidade - lesão unilateral ou lesões bilaterais	0
Pós-menopausa	3
Lesões associadas: Edemas	1
Envolvimento expansivo da parede maior que 3mm	2

O CA-125 é uma proteína que se mede no sangue, cujo nível de concentração pode estar relacionado com alguns tipos de cânceres. Contudo, não é específico e seu nível pode apresentar alterações mediante outras enfermidades ou mesmo em pessoas saudáveis. Embora hajam incertezas, constitui-se em um marcador tumoral muito usado para tentar rastrear o câncer de ovário (Zhang et al., 2019). Para esta variável de entrada, *nível de CA-125*, os termos linguísticos atribuídos foram **Normal** até 35 U/mL, **Médio** entre 35 U/mL até 65 U/mL e **Alto** com valores acima de 65 U/mL.

As figuras 2, 3 e 4 apresentam as funções de pertinências para cada variável de entrada do SBRF.

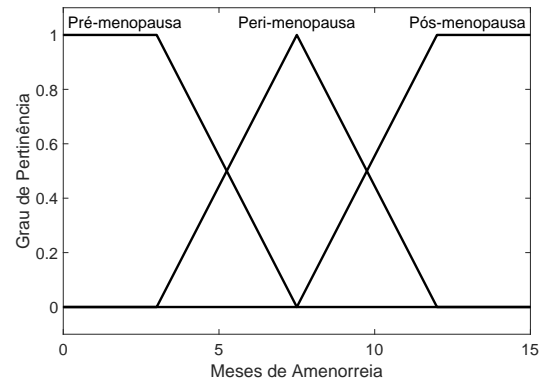


Figura 2: Funções de pertinências para a variável de entrada *estado menopausal*.

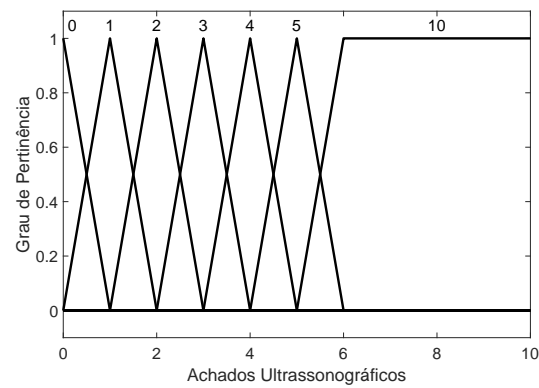


Figura 3: Funções de pertinências para a variável de entrada *achados ultrassonográficos*.

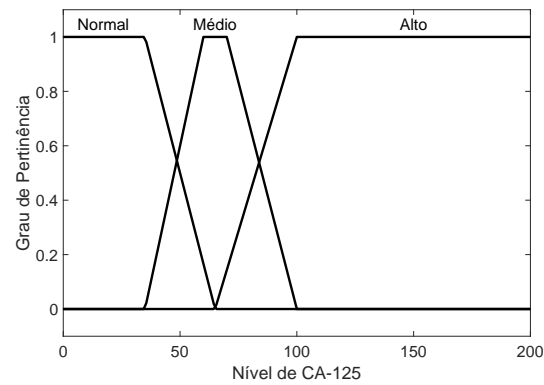


Figura 4: Funções de pertinências para a variável de entrada *nível de CA-125*.

A variável de saída do sistema é *tipo de tumor*, classificada com os termos **benigno** e **maligno**. Uma escala entre 0 e 300 foi escolhida para indicar o risco de malignidade: 0 a 100 representa um possível tumor benigno, 100 a 200 possuem graus de pertinência pertencentes a ambos os conjuntos benigno e maligno, e acima de 200 até 300, resulta em um possível tumor maligno.

As funções de pertinências consideradas para a variável de saída do sistema encontram-se na figura 5.

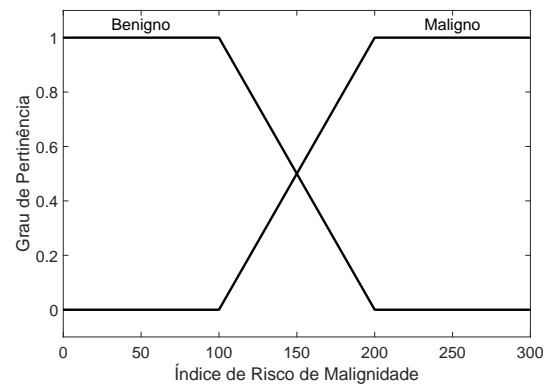


Figura 5: Funções de pertinências para a variável de saída *tipo de tumor*.

3.1 Inclusão do HE4 no modelo

Estudos e pesquisas mais recentes como os de Zhang et al. (2019) e Moore et al. (2012), vêm mostrando a preocupação dos pesquisadores quanto a alta mortalidade de pacientes com câncer de ovário e altas taxas de diagnósticos falsos positivos ou falsos negativos, devido às baixas especificidade e sensibilidade do CA-125 como marcador tumoral. As pesquisas destacam ainda a importância do nível sérico da proteína secretora do epidídimo humano 4 (HE4), considerado um promissor marcador tumoral para o câncer de ovário.

Segundo Gasiorowska et al. (2019), o HE4 é uma proteína de ácido de soro de leite com um núcleo de dissulfeto 4, originalmente isolado em células epiteliais do epidídimo humano, sendo expresso em diversos tecidos do corpo, incluindo o sistema reprodutivo feminino. Além disso, o HE4 circula na corrente sanguínea e surge em diferentes tipos de tumores ovarianos malignos.

As pesquisas indicam ainda que o HE4 é um biomarcador sensível e específico para o câncer de ovário, sendo que frequentemente seu valor não se eleva em tumores benignos que ocorrem em mulheres na pré-menopausa (Moore et al., 2012).

No estudo de Zhang et al. (2019), o HE4 foi usado como marcador tumoral e apresentou uma performance significamente melhor do que o CA-125 e o Algoritmo de Risco de Malignidade Ovariana (ROMA), sendo 100% a especificidade em todas as pacientes estudadas, demonstrando que o HE4 como marcador tumoral pode elevar a qualidade dos diagnósticos para a doença. Em Gasiorowska et al. (2019), os autores também mostraram que o HE4, ao ser usado acompanhado do CA-125, fez com que a sensibilidade e a especificidade dos diagnósticos fossem aumentadas, isto é, melhores desempenhos foram alcançados com os dois marcadores tumorais juntos.

Desse modo, conforme comentado anteriormente, o principal objetivo deste trabalho foi complementar a modelagem fuzzy descrita, para análise do risco de malignidade de tumores do ovário, por meio da inserção de uma nova variável de entrada, a saber, o *nível de HE4*.

Assim, para a variável de entrada *nível de HE4* foram atribuídos dois termos linguísticos: **aceitável** contemplando valores até 85 pmol/L e **suspeito** para valores acima de 85 pmol/L. Os intervalos foram definidos de acordo com o limite apresentado por Gasiorowska et al. (2019) para mulheres saudáveis, tanto na pré-menopausa como na pós-menopausa.

A figura 6 mostra o esquema geral do SBRF constuído, incluindo a nova

variável de entrada denominada *nível de HE4*.

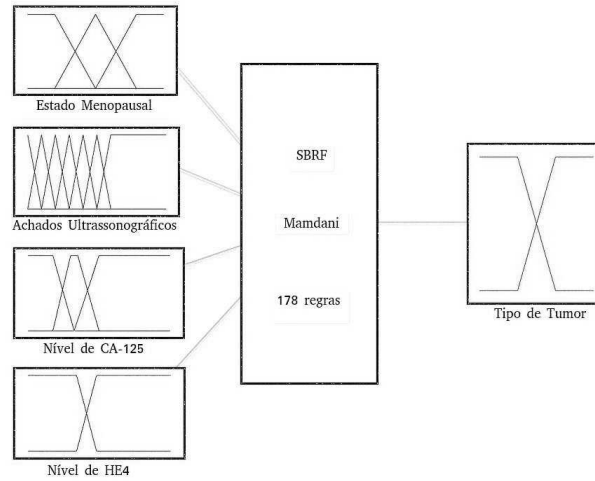


Figura 6: Esquema geral do SBRF construído.

Na figura 7 estão expostas as funções de pertinências adotadas para a variável de entrada *nível de HE4*.

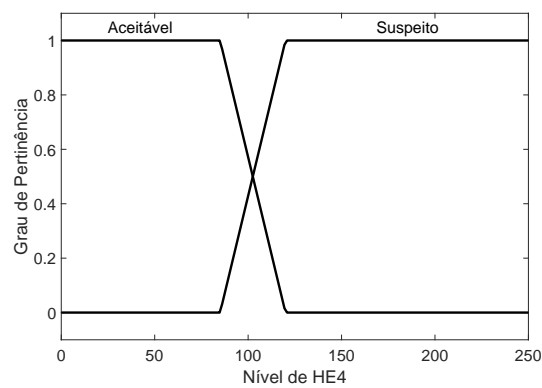


Figura 7: Funções de pertinências para a variável de entrada nível de HE4.

Uma nova base de regras fuzzy foi elaborada e pesos foram adicionados,

tendo em vista as informações iniciais contidas no trabalho de Alonso (2007) e, principalmente, procurando manter a transição gradual entre os tipos de tumores, de forma a preservar a coerência com a realidade, relatada por especialistas. No total foram elaboradas 178 regras fuzzy. Na tabela 2 encontram-se algumas regras da base de regras construída.

Tabela 2: Algumas das 178 regras da base de regras fuzzy, após a inclusão do HE4. Na primeira coluna tem-se o número da regra e na última coluna o peso utilizado para ponderá-la.

N	Estado menopausal	Achados ultrassonog.	CA-125	HE4	Tipo de tumor	Peso
14	Pré-Menopausa	1	médio	aceitável	benigno	0,7
15	Pré-Menopausa	1	médio	suspeito	maligno	0,3
143	Pós-Menopausa	2	normal	aceitável	benigno	0,6
144	Pós-Menopausa	2	normal	suspeito	maligno	0,4

4 Simulações e resultados

O modelo matemático desenvolvido com o aporte da lógica fuzzy, após testagens e ajustes a partir de dados reais, poderá vir a auxiliar médicos especialistas se os mesmos possuírem os dados pré-operatórios da paciente. A ideia é que o modelo seja capaz de determinar o grau de compatibilidade a cada tipo de tumor, ou seja, o grau de pertinência aos conjuntos fuzzy benigno e maligno.

Por tratar-se de um estudo inicial envolvendo a proteína HE4 e pela falta de dados pré-cirúrgicos reais, muitas simulações foram implementadas via MATLAB/OCTAVE, supondo quadros clínicos de pacientes hipotéticas.

As simulações mostraram que, por exemplo, para uma paciente hipotética que encontra-se com 2 meses de amenorreia, ou seja, na pré-menopausa, possui achados ultrassonográficos 1, nível de CA-125 igual a 50 U/mL (médio) e nível de HE4 igual a 100 pmol/L (suspeito), as probabilidades do tumor ser benigno e maligno foram, respectivamente, 94% e 6%.

Em um segundo caso, supondo uma paciente com 7 meses de amenorreia, ou seja, na peri-menopausa, achados ultrassonográficos 4 com nível de CA-125 normal, igual a 25 U/mL e nível de HE4 suspeito, igual a 95 pmol/L, a probabilidade de possuir um tumor benigno foi de 8% e 92% para tumor

maligno.

Para um terceiro quadro clínico, supondo uma paciente com 1 ano de amenorreia, isto é, na pós-menopausa, com achados ultrassonográficos 5, nível de CA-125 médio e nível de HE4 aceitável, o sistema baseado em regras fuzzy forneceu como 100% a probabilidade para tumor maligno.

A tabela 3 traz uma comparação entre algumas simulações realizadas por Alonso (2007) e os resultados obtidos com o modelo proposto nesta pesquisa.

Tabela 3: Comparação entre os resultados obtidos por Alonso (2007) e pelo modelo aqui proposto.

Paciente hipotético	Alonso (2007)		modelo com HE4	
	benigno (%)	maligno (%)	benigno (%)	maligno (%)
Estado menopausal	7			
Achados ultrasson.	2	35	65	30
CA-125 50 U/mL				70
HE4 110 pmol/L				
Estado menopausal	15			
Achados ultrasson.	5	0	100	0
CA-125 55 U/mL				100
HE4 100 pmol/L				
Estado menopausal	6			
Achados ultrasson.	3	50	50	37
CA-125 50 U/mL				63
HE4 95 pmol/L				
Estado menopausal	15			
Achados ultrasson.	2	65	35	50
CA-125 35 U/mL				50
HE4 110 pmol/L				
Estado menopausal	3			
Achados ultrasson.	4	45	55	20
CA-125 48 U/mL				80
HE4 110 pmol/L				
Estado menopausal	2			
Achados ultrasson.	5	50	50	35
CA-125 35 U/mL				65
HE4 118 pmol/L				

As simulações indicam que a inserção do nível de HE4 como variável de entrada para o SBRF, mostrou-se útil para o diagnóstico do câncer de ovário. A sua alta especificidade contribuiu com vários resultados anteriormente obtidos pelo modelo utilizado como referência. A maioria das simulações apresentadas na tabela 3 expõe dúvida em relação ao tipo de tumor. Supondo situações

nas quais a paciente possui nível de HE4 suspeito, o novo SBRF forneceu resultados mais decisivos nos cenários considerados. Ao mesmo tempo, manteve a transição gradual entre tumor benigno e maligno, permanecendo coerente com a realidade.

5. Conclusões

O câncer de ovário é o mais letal do sistema reprodutor feminino e devido à falta de sintomas, a doença é muitas vezes diagnosticada em estágio avançado, diminuindo assim as chances de recuperação. Outro problema a ser enfrentado é o alto índice de diagnósticos falsos-negativos e falsos-positivos, o que dificulta o tratamento adequado dos casos.

Em razão da urgência que o assunto traz, tivemos como propósito estudar o modelo matemático fuzzy elaborado por Alonso (2007), cujo intuito foi prever o tipo de tumor ovariano a partir de dados pré-operatórios, por meio de um sistema baseado em regras fuzzy. Optou-se por incluir uma nova variável de entrada, para representar um novo marcador tumoral que vem sendo considerado promissor no diagnóstico de câncer de ovário. Trata-se do nível de HE4, medido no sangue e que, segundo vários estudos recentes, possui alta especificidade.

As simulações realizadas supondo pacientes hipotéticas, demonstraram que o modelo tem potencial para distinguir tumores benignos de malignos, principalmente, em cenários de dúvida e que a paciente apresente nível de HE4 suspeito. Em trabalhos futuros, pretende-se fazer ajustes contando com a participação de médicos especialistas, a fim de aperfeiçoar os resultados alcançados.

Agradecimentos

A primeira autora agradece ao CNPq e a UFSCar pela bolsa de Iniciação Científica do PIBIC.

Referências

ACS (2019). Cancer facts & figures. URL: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2019.html> Acesso em: 06/07/2020.

- Alonso, A. C. R. (2007). Um modelo matemático para calcular o índice de risco de malignidade de tumores do ovário utilizando a teoria dos conjuntos fuzzy. Dissertação de Mestrado, IMECC–Unicamp, Campinas/SP.
- Barros, L. C. e Bassanezi, R. C. (2015). *Tópicos de Lógica Fuzzy e Biomatemática*, volume 3 of *Coleção Textos Didáticos*. IMECC–Unicamp.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R., Torre, L. A., e Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.*, 68(6):394–424.
- Feng, L., Liao, S., e Li, L. (2020). Preoperative serum levels of HE4 and CA125 predict primary optimal cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: a preliminary model study. *J. Ovarian Res.*, 13(17):1–8.
- Ferlay, J., Colombet, M., Soerjomataram, I., Mathers, C., Parkin, D. M., Ferlay, M. P., Znaor, A., e Bray, F. (2019). Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: Globocan sources and methods. *Int. J. Cancer*, 144(8):1941–1953.
- Gasiorowska, E., Kluz, T., Lipski, D., Warchol, W., Tykarski, A., e Nowak-Markwitz, E. (2019). Human epididymis protein 4 (he4) reference limits in polish population of healthy women, pregnant women, and women with benign ovarian tumors. *Dis. Markers*, páginas 1–7.
- INCA (2019a). Estimativa 2020: incidência de câncer no brasil. URL: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil> Acesso em: 06/07/2020.
- INCA (2019b). O que é câncer? URL: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer> Acesso em: 06/07/2020.
- Moore, R. G., Miller, M. C., Eklund, E. E., Lu, K. H., Jr, R. C. B., e Lambert-Messerlian, G. (2012). Serum levels of the ovarian cancer biomarker he4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 206(4):349e1–349e7.
- Siegel, R. L., Miller, K. D., e Jemal, A. (2020). Cancer statistics 2020. *CA Cancer J. Clin.*, 70(1):7–30.

- Torres, J. C. C., Derchain, S. F. M., Faundes, A., Gontijo, R. C., Martinez, E. Z., e Andrade, L. A. L. A. (2002). Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *São Paulo Med. J.*, 120(3):72–76.
- Zhang, L., Chen, Y., e Wang, K. (2019). Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis. *Curr. Probl. Cancer*, 43(2):135–144.