

MARCADORES TUMORAIS PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

TUMOR MARKERS

Arthur Lopes do Amaral Oliveira Farias¹ Thiago Vieira Bezerra²

1- Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

2- Hospital Esperança-Recife Rede D'OR. .

3- Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. manipulação

Co-orientadora: Ana Falbo

Orientador: Raphael Santos Bruno

Autor correspondente: Thiago Vieira Bezerra

E-mail: Thiago@rdcomercio.com.br

Os autores negam quaisquer conflitos de interesses no desenvolvimento desta pesquisa.

RESUMO

Introdução: A utilização dos marcadores tumorais para o diagnóstico do câncer é uma questão relevante no setor da saúde. Este presente trabalho possui como finalidade demonstrar a importância dos marcadores tumorais para auxiliar no diagnóstico de neoplasias. **Descrição:** A metodologia utilizada foi a revisão integrativa bibliográfica de modo a apresentar os trabalhos pertinentes com relação aos marcadores tumorais para diagnóstico do câncer. Para validação da bibliografia utilizada as pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO (Scientific Electronic Library Online) Google Escolar (GE) e repositórios das instituições de ensino do curso de saúde, com os seguintes descritores: “Marcadores Tumorais”; e “Exames Bioquímicos”. **Discussão:** Os resultados mostraram que o uso de marcadores tumorais tem se mostrado cada vez mais eficaz no rastreamento, diagnóstico, prognóstico e seguimento do câncer.

Concluindo-se, portanto, que esses marcadores são recomendados por sua importância em identificar formas iniciais da doença. Analisar fluidos corporais observando alterações capazes de identificar possíveis cânceres, enquanto os estudos de imagem ainda não podem constata-los, favorece uma evolução mais favorável. O Diagnóstico precoce é fundamental para evitar metástases e, quando possível, erradicar o tumor.

Palavras-chave: Marcadores tumorais; Neoplasias; Câncer

ABSTRACT

Introduction: The use of tumor markers to diagnose cancer is a relevant matter in the health sector. This present paper aims to demonstrate the importance of tumor markers in the aid of cancer diagnosis. **Description:** The methodology used was the integrative bibliographic review in order to present the relevant information in regards to the use of tumor markers as a tool for cancer diagnosis. In order to validate the bibliography used, the research was carried out in the following electronic databases: SciELO (Scientific Electronic Library Online) Google Scholar (GE) and repositories of teaching institutions of the health field, with the following descriptors: “Tumor Markers”; and “Biochemical Exams”. **Discussion:** The results showed that the use of tumor markers has been increasingly effective in cancer screening, diagnosis, prognosis and follow-up, concluding that these markers are recommended because it is important to identify early forms of the disease. Analyzing body fluids and observing changes capable of identifying possible cancers, while imaging studies still cannot detect them, favors a better prognosis. Early diagnosis is essential for metastases prevention and, when possible, tumor eradication.

Keywords: Tumor markers; Neoplasia; Cancer

I. INTRODUÇÃO

Marcadores tumorais (ou biomarcadores) são macromoléculas presentes em tumores, sangue ou outros fluidos biológicos, e alterações em sua forma e/ou concentração estão relacionadas à ocorrência e crescimento de células tumorais¹. Essas substâncias têm a função de indicadores da atividade de células neoplásicas e podem ser produzidas diretamente por tumores ou através do organismo em retorno à presença dos mesmos². Os marcadores tumorais são principalmente proteínas ou fragmentos de proteínas³, contendo também antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios⁴.

Os marcadores ditos acima possuem a chance de serem utilizados no manejo clínico de pacientes com câncer, auxiliando no processo de diagnóstico, estadiamento, avaliação da resposta ao tratamento, detecção de recorrência e prognóstico^{2,4-6}, bem como no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento⁷. Eles podem ser caracterizados ou quantificados por métodos bioquímicos ou imunohistoquímicos em tecidos ou no sangue. Testes genéticos também podem ser usados para estudar oncogenes, genes supressores de tumor e mutações⁴. Os marcadores têm, cada um, valor de referência definido; a taxa superior ao valor de referência verificada nos pacientes deve ser investigada.

Os marcadores tumorais fundamentais e de grande importância incluem: AFP (alfa-fetoproteína); MCA (antígeno de muco associado ao câncer); cromogranina A; BTA (antígeno de tumor de bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear); Cyfra 21.1; PAP (Fosfatase Ácida da Próstata); CA 72.4; β -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); C-erbB-2 (oncogene); LDH (lactato desidrogenase); K-ras; NSE (enolase específica de neurônio); PSA (antígeno específico da próstata); p53 e β 2-microglobulina.

O marcador ideal combina as características de diagnóstico precoce do tumor, sua origem, determinação da gravidade da doença, monitoramento da resposta ao tratamento e detecção precoce de recorrência⁸⁻¹⁰. Além disso, possui as características de especificidade de sítio e meia-vida curta, permitindo acompanhamento temporário das alterações tumorais². Esse marcador ainda não existe no mercado³, e a maioria dos marcadores disponíveis carece de especificidade e sensibilidade⁹, com exceção do PSA, que é usado para rastreamento do câncer de próstata.

Esta revisão de literatura possui como propósito desempenhar um levantamento bibliográfico, da literatura brasileira e a estrangeira, sobre marcadores tumorais e sua utilidade para o diagnóstico do câncer.

II. Descrição

Para fundamentar o presente estudo utilizou-se o método de revisão integrativa bibliográfica de modo a apresentar os trabalhos pertinentes com relação aos marcadores tumorais para diagnóstico do câncer. Para validação da bibliografia utilizada as pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas: SciELO (Scientific Electronic Library Online) Google Escolar (GE) e repositórios das instituições de ensino do curso de saúde, com os seguintes descritores: “Marcadores Tumorais”; e “Exames Bioquímicos”.

Através do grupo de palavras-chave e por meio dos filtros das bases de dados, foram estabelecidos os seguintes parâmetros de inclusão para a procura de artigos: artigos disponíveis na íntegra, em português e com acesso gratuito e que tivessem afinidade com a temática. Estabeleceu-se, ainda, os tipos de estudos aceitos: revisão bibliográfica, sistemática, integrativa, relato de experiência, estudo transversal. Foram excluídos os manuscritos repetidos ou duplicados fora do período definido para o estudo e sem adequação aos objetivos da pesquisa.

III. DISCUSSÃO

3.1 Estudo Sobre o Câncer

O câncer tem sido influenciado por uma variedade de fatores de risco que contribuem direta ou indiretamente para o aparecimento dessa patologia, que, se não diagnosticada, pode levar a sérios problemas e até a morte¹¹.

Segundo relatos, só no Brasil, em 2011, o câncer foi responsável por 16,4% de todas as mortes, ocupando o segundo lugar entre as causas de óbito no país. Ele não está apenas relacionado a fatores genéticos, mas também ambientais, culturais, socioeconômicos, costumes e principalmente hábitos de vida¹¹.

Mesmo levando em consideração os avanços nas técnicas diagnósticas das últimas décadas, os marcadores tumorais são considerados métodos muito sensíveis para detecção de substâncias

associadas a presença de neoplasias. Podem estar presentes em materiais biológicos (como sangue, urina, tecido ou mesmo saliva) e eventuais alterações nos seus valores podem ser um achado importante na vida de um paciente. Esses valores alterados podem apontar certas alterações no corpo relacionadas à presença de câncer. Eles também podem ser usados para monitoramento da doença e da resposta ao tratamento¹².

3.2 Tipos de Biomarcadores

3.2.1 Enolase Neurônio-Específica (NSE)

Relatada pela primeira vez por Moore e McGregor em 1965 e identificada como uma enzima catalítica anaeróbica. Ela é encontrada em tecidos de mamíferos. Não foi usado como marcador tumoral de pulmão até 1980 e foi descrito como um marcador histoquímico de células pulmonares. Verificou-se que é valioso na quantificação do soro para o diagnóstico de câncer de pulmão de pequenas células¹³.

3.2.5 Antígeno Prostático Específico (PSA)

Muito importante para o rastreio de homens assintomáticos, o PSA se constitui em um dos principais métodos complementares de diagnóstico para homens com sintomas associados ao câncer de próstata. Homens com níveis elevados de PSA têm 50% de chance de desenvolver câncer de próstata¹⁴.

3.2.6 CA 15-3

O CA 15-3 é uma glicoproteína de grande peso molecular semelhante à mucina que tem sido amplamente utilizada no epitélio da mama por dois anticorpos monoclonais ativos contra diferentes antígenos¹⁴.

O CA 15.3 é um excelente marcador tumoral para câncer de mama por ser mais sensível, específico e melhor que o CEA¹². Estudos mostraram que o aumento da CA 15.3 varia de acordo com o estágio do paciente, variando de 5% a 30% no estágio I, 15% a 50% no estágio II, 60% a 70% no estágio III e 65% a 90% no estágio IV³⁰. A sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estágio clínico, variando de 88% a 96% para doença disseminada. Na fase inicial, apenas 23% dos casos apresentaram aumento desse marcador. Aumentos nas concentrações de CA 15.3 superiores a 25% estão associados à progressão da doença em 80 a 90% dos casos, e diminuições nas concentrações de CA 15.3 estão associadas à resolução em 70 a 80%¹². Ademais, níveis séricos muito elevados estão associados a menor sobrevida³⁷.

O CA 15.3 é amplamente utilizado para o diagnóstico precoce de recidiva aumentando até 13 meses antes do surgimento dos sintomas clínicos. Medidas seriadas de CA 15.3 são recomendadas antes do tratamento, 2 a 4 semanas após a cirurgia e/ou após o início da quimioterapia, sendo repetidas em períodos de 3 a 6 meses³⁰.

Vários tumores podem apresentar níveis elevados de CA15.3, por exemplo: ovário, pulmão, câncer cervical, câncer de fígado e linfoma. Além disso é evidenciado a elevação de seus níveis em várias outras doenças, tais como: hepatite crônica, tuberculose, sarcoidose e lúpus. Portanto, devido à sua baixa especificidade e sensibilidade, não é recomendado o diagnóstico de CA 15.3^{12, 30, 29}.

A ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) acredita que atualmente não há dados suficientes para recomendar CA 15.3 para triagem, diagnóstico, estadiamento ou acompanhamento após o tratamento inicial do câncer de mama.

3.2.7 BETA-HCG

A utilização do β -HCG é importante, pois um aumento nos níveis séricos pode indicar um possível câncer testicular. O câncer testicular pode ser considerado raro, pois representa 1 a 1,5% de todos os cânceres em homens. A maioria desses tumores é derivada de células-tronco e cerca de 70% são diagnosticados em estágio inicial. Hoje, essas neoplasias têm alta taxa de cura, graças ao diagnóstico precoce, auxiliado pelo uso de dosagens séricas de beta-HCG e alfa-fetoproteína, que podem ser encontrados em níveis elevados num percentual significativo de

casos de câncer testicular além de se correlacionarem com a atividade da doença e a sua resposta ao tratamento, seja ele cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico¹⁵.

3.2.8 ALFAFETOPROTEÍNA (AFP)

A alfa-fetoproteína equivale a uma glicoproteína com peso molecular de 69 a 70 kDa, é constituída de 590 aminoácidos e 4% de resíduos de carboidratos, sendo parcialmente homóloga à albumina e isenta de açúcar. É uma proteína sérica fundamental fetal feita no fígado, saco vitelino e intestino do feto. Deixa de existir nos primeiros anos de vida. Em pessoas saudáveis, os valores de AFP são baixos, feitos no fígado e trato gastrointestinal entre 5 ng/mL e 15 ng/mL, e possuem meia-vida de 5 a 7 dias. Níveis acima de 500ng/mL são altamente sugestivos de malignidade, e valores acima de 1000ng/mL indicam a existência de tumor¹⁶.

A AFP é encontrada em níveis elevados em tumores gastrointestinais, hepatite, cirrose, câncer de fígado e em mulheres grávidas. Está presente em 70% dos tumores testiculares não-seminomatosos. É importante no acompanhamento do tratamento do câncer testicular, sua presença indicando a persistência da doença. Além disso, sua concentração sérica fornece uma estimativa do tempo de crescimento do tumor. Também é usado em conjunto com a ultrassonografia abdominal para diagnosticar pacientes com carcinoma hepatocelular¹⁷.

3.2.9 ANTÍGENO CARCINOEMBRINÁRIO (CEA)

Descoberto por Gold e Freedman em 1965, o antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína de 200 kDa de função desconhecida que existe na superfície das membranas celulares, geralmente no trato digestivo embrionário e no tecido intestinal. Foi originalmente descrito como estando presente em adenocarcinomas do cólon e reto, mas não no tecido normal do cólon adulto. O valor de referência é de 3,5 ng/mL para não fumantes e 7 ng/mL para fumantes¹⁸.

Na existência de malignidade, níveis altos de CEA são identificados em 9% dos teratomas testiculares e aproximadamente 85% dos casos de câncer colorretal metastático. Níveis altos também foram vistos em câncer de pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), gastrointestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), colo do útero (42% a 50%) e mama (30% a 50%). É fundamental também na prática clínica do câncer gástrico, medido no soro dos pacientes, no diagnóstico e no acompanhamento clínico, sendo importante

para avaliação prognóstica, além disso está presente em altas concentrações em doenças benignas como cirrose alcoólica e doença de Crohn¹⁹.

3.2.10 CANCER ANTIGEN CA 19.9

CA 19.9 é um antígeno de carboidrato de superfície celular com uma faixa de peso molecular de 200 kDa a 1000 kDa, também conhecido como antígeno de Lewis. Ele é liberado na superfície das células cancerosas e entra na corrente sanguínea, onde pode ser detectado. Seu valor de referência normal é 37U/mL²⁰. Este marcador é usado para ajudar no estadiamento e monitoramento do tratamento. É a primeira escolha para câncer de pâncreas e câncer do trato biliar, e a segunda escolha para câncer colorretal.

É 70% a 94% sensível ao câncer pancreático, 60% a 79% sensível ao câncer de vesícula biliar, 30% a 50% sensível ao câncer gástrico e 40% a 50% sensível ao câncer colorretal. Também apresenta menor incidência em algumas doenças benignas, como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes e outras neoplasias como câncer de mama, pulmão e cabeça e pescoço,¹².

Atualmente a maior utilidade desse marcador é avaliar a resposta à quimioterapia no câncer de pâncreas, pois o uso de métodos de imagem para esse fim tem suas limitações. No câncer colorretal, os dados atuais são insuficientes para recomendar o uso rotineiro do CA 19.9 no rastreamento, diagnóstico e tratamento de pacientes com esse tumor¹⁶.

3.2.11 CATEPSINA D

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida vista em uma linhagem de células de câncer de mama humano por Westley e Rochefort em 1980 e estimulada pelo estrogênio. Está presente em todas as células de mamíferos, e esse marcador tumoral é amplamente estudado no câncer de mama. Embora a catepsina D seja amplamente distribuída em vários tipos de células humanas, existem diferenças quantitativas em sua distribuição tecidual.

Não se conhece a função fisiológica da catepsina D, mas parece estar atrelada na degradação da catepsina em condições normais e patológicas. Acredita-se que o papel da catepsina D na carcinogênese esteja relacionado à estimulação da síntese de DNA e da mitose durante a regeneração tecidual e, devido à sua capacidade proteolítica, pode promover a disseminação tumoral pela digestão de proteoglicanos na matriz intersticial e membrana basal²¹.

Essa evidência levou à elaboração da hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais facilitaria o início e a progressão do processo metastático. Portanto, está associada à agressividade do tumor e metástase em linfonodo axilar. Altas concentrações estão associadas a pior prognóstico do câncer de mama¹².

3.2.12 C-erbB-2

C-erbB-2 é uma oncoproteína com uma massa molecular de 185 kDa. Também conhecido como HER-2, HER2/neu. Encontra-se no cromossomo 17q e é responsável pela codificação de uma glicoproteína transmembrana que trabalha como receptor do fator de crescimento (TFG) e possui atividade específica de quinase quiral. Podendo ser vista em cultura, medida ou liberada na corrente sanguínea. Esse marcador é superexpresso em 20% a 40% dos cânceres de mama²².

A expressão aumentada de C-erbB2 é um indicativo de mau prognóstico, e os pacientes cujos tumores têm expressão aumentada desse marcador têm sobrevida livre de doença menor. C-erbB-2 também é superexpresso em outros tumores humanos, como o câncer de pulmão de células não-pequenas.

No adenocarcinoma pulmonar, o produto proteico de C-erbB-2 é visto em 28% a 38% dos casos e está associado a mau prognóstico. O produto proteico de C-erbB-2 é a proteína p185, que é uma glicoproteína transmembrana com atividade de tirosina-quinase e está envolvida na transdução de sinal intracelular. Sua atividade em tecidos humanos normais é baixa e ocorre com menor frequência. A amplificação do gene C-erbB-2 também ocorre em 15 a 40% dos cânceres de mama primários e 30% dos cânceres de ovário¹³.

3.2.13 CYFRA 21.1

O CYFRA 21.1 é um antígeno formado por um fragmento ácido de 40 kDa da citoqueratina 19, específica para o tecido de revestimento epitelial simples, membro da família das proteínas filamentosas que compõe o citoesqueleto, e está presente no soro. Na população humana, o nível de CYFRA 21.1 geralmente está abaixo de 3,3 ng/mL, então seu valor de referência é de 3,5 ng/mL¹².

Este marcador está presente em altas concentrações no câncer de pulmão e é um fator de mau prognóstico para carcinoma de células escamosas de pulmão. Foi relatada elevação de seus níveis em câncer de pulmão de pequenas células, câncer de bexiga (30%), câncer de colo do

útero (24%) e câncer de cabeça e pescoço (24%). Aumentos inespecíficos foram demonstrados em vários cenários, como até 4% em doenças pulmonares benignas (asma, pneumonia, tuberculose e pneumonia) e doenças sistêmicas, como cirrose hepática e insuficiência renal.

Ensaio mensais ou trimestrais permitem a detecção precoce de recorrência do tumor primário ou mesmo metástase, pois o CYFRA 21.1 está altamente correlacionado com a resposta clínica a qualquer tratamento, desde que seja eficaz¹⁷.

3.2.14 PROTEÍNA P53

O gene supressor tumoral TP53 está localizado no cromossomo 17 e codifica uma fosfoproteína chamada P53. A proteína P53 exerce função supressora tumoral detectando e corrigindo mutações gênicas e é considerada um fator chave na carcinogênese. Atua na regulação do ciclo celular, reparo do DNA e, dependendo da extensão da lesão, induz apoptose (morte celular programada) em células geneticamente instáveis, mantendo a integridade do genoma²³.

A mutação e a inativação do gene TP53 são as alterações genéticas mais comuns nas malignidades humanas, ocorrendo em aproximadamente 50% dos tumores de diversos órgãos, como: pulmão, mama, ovário. Frequentemente, mutações no gene TP53 coincidem com o aparecimento de tumores biologicamente agressivos e perda de diferenciação celular, como no tumor de Wilms anaplásico, no tumor de tireoide, no glioma maligno ou anaplásico, no melanoma metastático e agressivo e no câncer de próstata.

A expressão imune do gene TP53 pode ter valor prognóstico desfavorável em pacientes com câncer de reto, pois altos índices da proteína p53 indicam tumores com maior comprometimento linfonodal. Nos casos com tumores positivos para o gene TP53, a sobrevida em 5 anos foi inferior em comparação com os casos negativos²⁴. A proteína p53 é metabolicamente instável. As formas mutadas desta proteína apresentam um aumento em sua meia-vida e podem ser detectadas em muitos tumores por técnicas imuno-histoquímicas²⁵.

3.2.15 MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma)

O MCA é uma glicoproteína de 350 Kd usada para monitorar o câncer de mama. Seu valor de referência é 11 U/mL. Não há indicação de que possa ser usado para diagnosticar doenças localizadas. Tem especificidade de 87% e sensibilidade inferior ao CA 15,3, que ocorre em

60% dos casos de doença metastática. Esse marcador pode estar elevado em outras condições, como doença benigna da mama (15%), tumores ovarianos, cervicais, endometriais e de próstata²⁶.

3.2.16 Cromogranina A

A cromogranina A, também conhecida como secretogranina I, é um grupo de proteínas presentes em vários tecidos neuroendócrinos. É um marcador tumoral que pode ser usado para tumores endócrinos, tipos de feocromocitoma, síndrome carcinoide, carcinoma medular de tireoide, adenoma hipofisário, carcinoma de células das ilhotas pancreáticas e tumores endócrinos múltiplos. O intervalo de referência no soro é de 10ng/mL a 50ng/mL. Esse marcador também pode ser utilizado no câncer de pulmão de pequenas células²⁶.

3.2.17 BTA (antígeno tumoral da bexiga)

O antígeno do tumor da bexiga (BTA) é uma proteína expressa por muitas células tumorais, porém poucas células normais. No decorrer do desenvolvimento de tumores uroteliais da bexiga, essas moléculas são liberadas na urina. Sua sensibilidade variou de 32% a 100%, e sua especificidade variou de 40% a 96%. Resultados falso-positivos foram associados a cálculos urinários, processos vesicais irritativos e cateteres de demora. Devido ao seu baixo valor preditivo positivo, sua aplicação no rastreamento populacional é questionável. Entretanto, foi aprovado para uso clínico pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA²⁷.

3.2.18 Telomerase

A telomerase é uma ribonucleoproteína que é superexpressa em um grande número de tumores malignos. Sua atividade é aumentada em casos de câncer de bexiga e pode ser quantificada em amostras de urina ou tecido. Esta proteína é pouco expressa em células eucarióticas normais. A presença de telomerase foi verificada independente do estágio e grau do tumor de bexiga. Sua sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de tumores uroteliais de bexiga ficaram entre 70% a 93% e 60% a 99%, respectivamente²⁷.

3.2.19 NMP 22 (proteína da matriz nuclear)

A NMP 22 é uma proteína presente nos mecanismos reguladores do ciclo celular. Pacientes com recorrência tumoral e doença agressiva terão níveis elevados desse marcador. Sua sensibilidade está entre 60% a 86%. Foi recentemente aprovado para uso clínico pelo FDA dos EUA²⁷.

3.2.20 PAP (Fosfatase Ácida Prostática)

A fosfatase ácida prostática foi o primeiro marcador tumoral para câncer de próstata. Esse marcador tem limitações porque geralmente está elevado apenas nos estágios mais avançados da doença e não é muito útil nos estágios iniciais. Também pode estar elevada em outras condições, como doença de Paget, osteoporose, hiperparatireoidismo e hiperplasia benigna da próstata. Outra limitação é a presença desse marcador em outros tumores. Após o advento do PSA (antígeno prostático específico) como marcador do câncer de próstata, o uso do PAP foi gradualmente abandonado²⁷.

3.2.21 CA 72.4

CA 72.4 também é conhecido como TAG-72. Esse marcador tumoral é altamente específico para câncer, mas não sensível a órgãos²⁸. Ao diagnóstico, cada órgão tem sua própria porcentagem de sensibilidade, sendo: 55% para câncer de cólon, 50% para câncer gástrico, 45% para câncer de pâncreas e vias biliares e 63% para câncer mucinoso de ovário. O valor de referência para CA 72.4 é 6U/mL. Na doença benigna, ocorre em menos de 10%; em tumores metastáticos ocorre em menos de 30%, exceto no trato digestivo e no ovário²⁹. Este marcador tumoral é utilizado para controlar a remissão e recorrência de cânceres do trato gastrointestinal (estômago, cólon, pâncreas e vias biliares). 50% dos pacientes com câncer gástrico têm níveis elevados de CA 72,4. Para tais patologias, este marcador é mais sensível que CEA e CA 19.9.

3.2.22 CA 125

O antígeno de câncer 125 consiste em glicoproteínas de alto peso molecular. Atualmente, sua principal aplicação é permitir o rastreamento da resposta bioquímica à terapia e prever a recorrência em casos de câncer epitelial de ovário^{30,32}. Seu valor de referência é 35U/mL, quando a especificidade do alvo é maior, 65U/mL pode ser considerado^{28,29}.

A sensibilidade para o diagnóstico de câncer de ovário varia de 80% a 85% no tipo epitelial e varia de acordo com o estágio, sendo 50% para o estágio I, 90% para o estágio II e 92% a 94% para o estágio III e IV, respectivamente³². Um estudo mostrou que CA 125 foi 94% sensível para prever progressão da doença após quimioterapia, com aumento de mais de duas vezes o nadir^{30,31}. Elevações de CA 125 podem ocorrer 2 a 12 meses antes de qualquer evidência clínica surgir²⁶.

O CA 125 também pode ter utilidade em tumores ovarianos “borderline” e para acompanhamento e detecção precoce de recorrência em uma minoria de pacientes com esses tumores³³. O marcador tem sido usado como parte integrante do rastreamento do câncer de ovário. Normalmente, 75% dessas neoplasias se apresentam como doença extra-ovariana porque os estágios iniciais geralmente são assintomáticos.

No entanto, a prática de rastreamento do câncer de ovário tem muitas limitações. O CA 125 está elevado em diversas condições clínicas (cirrose, cistos ovarianos, endometriose, hepatite e pancreatite), tem sensibilidade de apenas 50% no estágio clínico I e, se usado em toda a população, é caro. Além disso, o trata-se de uma neoplasia relativamente rara. Portanto, o rastreamento desse tumor é considerado experimental^{34, 35}.

Além do câncer de ovário, o CA 125 foi estudado em outros tipos de tumores. No câncer gástrico, o CA 125, juntamente com o antígeno carcinoembrionário (CEA), prediz pior prognóstico e maior potencial de agressividade tumoral. Na doença trofoblástica gestacional, elevações persistentes após quimioterapia podem indicar tumor residual³⁶. O CA 125 pode estar associado ao prognóstico no endometrioma, e sua elevação sérica pode prever recorrência³⁷.

Kutluk T. *et al.*³⁸, estudaram o uso do CA 125 em crianças com linfoma não Hodgkin e observaram aumento significativo desse marcador. Esses autores também observaram que a redução dos níveis séricos após a quimioterapia correspondia à remissão completa. Portanto, CA 125 é um marcador com importante valor de aplicação clínica no manejo diário de tumores ovarianos, e tem amplas perspectivas de aplicação no manejo de linfoma e outros tumores.

3.2.23 CA 27.29

Assim como o CA15.3, o antígeno de câncer 27.29 também carece de sensibilidade e especificidade suficientes para ser usado como teste de diagnóstico e é aprovado pela FDA para detectar a recorrência do câncer de mama. Quando utilizado para esse fim, apresenta sensibilidade de 58% e especificidade de 98%, com valor de referência de até 38U/mL²⁶.

Portanto, a indicação do CA 27.29 é limitada ao acompanhamento de pacientes diagnosticados com este tumor. Sua maior vantagem é a capacidade de detectar a recorrência precocemente, permitindo tempo suficiente para decisões de tratamento apropriadas, e é considerado melhor que o CA 15.3 nesse aspecto. Esse marcador também apresenta boa correspondência com a progressão da doença, em geral, existe uma relação paralela entre sua concentração sérica e atividade da doença³⁹.

3.2.24 CA 50

O antígeno de câncer 50 é uma glicoproteína. A maioria dos cânceres epiteliais (gastrointestinal e pancreático) expressam esse marcador. Possui sensibilidades semelhantes ao CA 19.9, mas não a mesma especificidade. Também pode se manifestar na doença hepato-biliar benigna e pancreatite. 80% a 97% dos pacientes com câncer pancreático têm altos níveis de CA 50 e, no câncer colorretal mais avançado, os níveis de CA 50 também são altos²⁶.

3.2.25 Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico secretado pelas células C nas células foliculares da tireoide. Sua secreção é estimulada pelo cálcio. É um hormônio da tireoide cuja função fisiológica é antagonizar o hormônio da paratireoide. Sua principal função é inibir a reabsorção óssea, regulando o número e a atividade dos osteoblastos. Seu valor de referência é de 19 pg/mL para homens e 14 pg/mL para mulheres²⁶.

Sua maior utilização como marcador tumoral é no seguimento de pacientes com câncer medular de tireoide. É utilizado para o diagnóstico precoce de pacientes de alto risco, com sensibilidade de 90% na detecção desse tumor em indivíduos com história familiar e/ou síndrome de tumor endócrino múltiplo tipo II, e está associado à sobrevida após tireoidectomia. Curiosamente, alguns pacientes apresentam valores normais de calcitonina basal, mas tornam-se positivos nos testes de provocação de cálcio e/ou pentagastrina^{28,40}. Esse hormônio pode estar elevado em pacientes com altas taxas de substituição óssea associada a metástases esqueléticas²⁶.

A concentração de calcitonina no organismo também pode estar elevada por outras doenças, como: anemia perniciosa, insuficiência renal crônica, cirrose alcoólica, hiperparatireoidismo, doença óssea de Paget e síndrome de Zollinger-Ellison, que pode ser a causa de falsos positivos em câncer Medular Tireóide^{26,28}.

3.2.26 LDH (desidrogenase láctica)

A lactato desidrogenase (LDH) é uma enzima expressa no tecido muscular cardíaco e esquelético²⁷. Essa enzima não tem muito valor diagnóstico, mas está relacionada ao tamanho do tumor e pode ter implicações prognósticas muito importantes, principalmente em pacientes com linfoma não-Hodgkin recém-diagnosticado e câncer de próstata⁴¹.

Nesses pacientes, níveis elevados de LDH antes do tratamento mostraram-se consistentemente um fator de risco desfavorável e podem refletir a taxa de crescimento e o volume tumoral. Pacientes idosos com altos níveis de LDH ou baixo desempenho têm menos de 50% de probabilidade de alcançar remissão durável com o tratamento padrão. Esses pacientes são considerados candidatos a ensaios clínicos quimioterápicos mais agressivos⁴¹. Deve-se ter cuidado ao usar este marcador, pois ele também pode estar elevado em doenças musculoesqueléticas, infarto do miocárdio, leucemia e embolia pulmonar²⁷.

3.2.27 K-ras

Os genes mutantes da família ras são os oncogenes mais comuns em malignidades humanas^{43,42}. Rodenhuis e Slebos⁴⁶ mostraram que os tumores pulmonares portadores de

mutações K-ras eram mais agressivos, com tempos livres de doença e sobrevida significativamente menores em pacientes, em comparação com pacientes sem mutações K-ras.

Um estudo de Slebos *et al.*⁴⁴, descobriu que mutações pontuais em K-ras eram um fator prognóstico importante na determinação do tempo livre de doença e sobrevida após levar em consideração variáveis como estágio da doença, tamanho do tumor e grau de diferenciação.

3.2.28 β 2-Microglobulina

A β 2-Microglobulina é uma glicoproteína de baixo peso molecular - 12Kd - presente em todas as células nucleadas. Seu valor de referência no soro é de 2,0 μ g/mL para pessoas com menos de 60 anos e 2,6 μ g/mL após os 60 anos. Pacientes com β 2-microglobulina maior que 6,0 μ g/mL são de alto risco e têm baixas taxas de sobrevida^{26,28} Foi demonstrado que o uso desse marcador tumoral ,como indicador prognóstico independente no linfoma não-Hodgkin e no mieloma múltiplo, estava diretamente relacionado ao volume total do tumor e, isoladamente, foi o fator prognóstico mais importante⁴⁵.

IV. CONCLUSÃO

O objetivo deste estudo foi fornecer informações sobre a importância dos marcadores tumorais que auxiliam no diagnóstico, avaliação do tratamento ou detecção de possível recorrência do câncer. Ficou patente que são exames potencialmente úteis em investigações de rotina para a detecção de doenças iniciais. Ainda há muito a ser feito em: a) diferentes tipos de câncer; b) identificação de marcadores necessários para diferenciar os tipos de neoplasias. Pesquisas adicionais sobre informações relacionadas a marcadores tumorais são recomendadas porque é importante identificar a forma inicial de câncer. Analisar fluidos corporais e observar alterações que ajudem a identificar possíveis malignidades, enquanto os estudos de imagem não têm a sensibilidade para tal, pode afetar a evolução da doença e seu prognóstico. É importante lembrar que o diagnóstico e tratamento precoces são o melhor caminho para evitar o surgimento de metástases e para cura.

V. AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus por ter nos dado coragem, força e saúde para chegar até aqui. A Faculdade Pernambucana de Saúde, seu corpo docente, colaboradores e direção que nos permitiram voar e alcançar um horizonte superior. Durante 06 anos essa instituição foi nossa segunda casa e nunca esqueceremos disso. Ao nosso orientador Dr. Raphael Santos Bruno, pelo suporte incondicional, pelas suas correções e incentivos. Um professor cuja competência só é igualada pela simpatia e disponibilidade. Dr Raphael, nosso muitíssimo obrigado. A Dra. Ana Falbo que nos apoiou e foi nosso norte quando esse projeto era apenas uma idéia. Aos nossos pais, pelo amor, incentivo e apoio incondicional. E a todos que direta ou indiretamente fizeram parte da nossa formação, muito obrigado.

VI. REFERÊNCIAS

- SZUBERT M, et al. CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis-preliminary results. Archives of Medical Science. 2012; 8(3): 504-508.
- ZOMER MT, et al. Correlação entre os níveis de Ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia; 2013, 35(6):262-267.
- OLIVEIRA GG, FONSECA CA. Uso de Marcadores Tumorais no Diagnóstico e Acompanhamento do Tratamento do Câncer. Revista Eletrônica de Farmácia, 2011; 8 (2), 60-74.
- ARAÚJO JHG. Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica. Repositório Institucional da UFPB, 2013; 19-68.
- NAZARETH JJDO, et al. Biossensor: uma evolução biotecnológica no diagnóstico precoce do câncer. Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research (BJSCR), 2021; 34 (1), 61-68.
- AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018. In: Ovarian Cancer Stages. America: Last Revised. Disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>. Acesso em: 20 dezembro de 2021.
- GADDUCCI A, et al The predictive and prognostic value of serum CA 125 half-life during paclitaxel/ platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. Anticancer Research, 2015; 35: 1099-1104.
- MERCK SHARP E DOHME (MSD). Manual MSD. 2019. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/ptbr/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/neoplasias-ginecol%C3%B3gicas/c%C3%A2ncer-ovariano>. Acessado em: 21 dezembro de 2021.
- MUKUDA N, et al. Bilateral Ovarian Tumors on MRI: How Should We Differentiate the Lesions? Japan, Yonago Acta Medica, 2018; 61: 110-116.
- CHI PD, et al. High-density lipoprotein cholesterol is a favorable prognostic factor and negatively correlated with Creactive protein level in non-small cell lung carcinoma. Plos One, 2014; 9(3): e 91080.
- OLIVEIRA, M. M. et al. (2015) Estimativa de pessoas com diagnóstico de câncer no Brasil: dados da pesquisa nacional de saúde, Rev Bras Epidemiol, 18 (2), 146-157.
- ALMEIDA, J. R. C. D. et al. (2007) 305 marcadores tumorais: Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia, 53(3), 305-316.

- PACHECO, F. A. et al. (2002) Marcadores tumorais no câncer de pulmão. um caminho para a terapia biológica. *J Pneumol*, 28(3),143-149.
- PERSEGUEIRO, V. A. et al. (2017) Marcadores Tumorais. Acesso em 30 de novembro de 2020.
- ALBERS, P. et al. (2008) Diretrizes para câncer de testículos. *EurUrol*, 53(3), 478-96, 497-513.
- MATTAR R, Andrade CR, DiFavero GM, Gama-Rodrigues JJ, Laudanna AA. Preoperative Serum Levels Of CA 72-4, CEA, CA 19-9, And Alpha Fetoprotein In Patients With Gastric Cancer. *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo*. 2002;57(3):89-92.
- VAZ, J. A et al. *Imunoensaios Fundamentos e Aplicações: Ciências farmacêuticas* Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007.
- POLYCARPO, A. et al. Determinação do antígeno carcinoembrionário biliar na detecção das metástases hepáticas do carcinoma colorretal. *Acta Cir. Bras.*2003;18(4):4-9.
- MATOS L. et al. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. *Arq. Med. do ABC.*2005;30(1):19-25.
- FIGUEIREDO, L. C et al. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. *Rev. Bras. de Cancero.*2003;49(3):179-183.
- BORGES et al. Asociación de catepsina D con factores pronósticos en melanoma maligno. *Rev. venez. Oncol.*2005;27(3):13-140.
- SALES OA, RODRIGUES SJ, PAIVA BC. Estudo comparativo entre os métodos LSAB+ e Herceptest para a detecção de HER-2/neu em carcinoma de mama. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*2004;40(4): 265-271.
- ALVES, S. T. M et al. Osteossarcomas humanos de alto grau: imunoexpressão de p53, erb-2 e p-glicoproteína, e correlação com o parâmetro anaplasia. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*2008;44(2):107-114.
- NOVELLINO A. T. N., AMORIM R. FERNANDES B.Q., FREITAS R.A. Análise da imunoexpressão do PCNA e p53 em carcinoma de células escamosas oral: correlação com a gradação histológica de malignidade e características clínicas. *Acta Cir. Bras.*2003;18(5):458-494.
- FELIN, CR, ROCHA A.B, FELIN IP, D, REGNER A, GRIVICICH T. Expressão das proteínas p53 e Cox 2 em adenocarcinoma intestinal e mucosa adjacente. *Rev bras. coloproctol.* 2008;28(1):19-25.

- ALMEIDA JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma novarealidade. São Paulo: Atheneu; 2004:61-72.
- ROSA GD, Barcellos GB, Carvalhal GF, Dornelles Neto, EJ. Marcadores tumorais em urologia. Acta Médica (PortoAlegre). 2005; 26:155-65.
- GOMES FR. Marcadores tumorais (alcances e limites). ActaMed Port. 1997;10(1):75-80.
- SCHWARTZ M. Specialized techniques of cancer management and diagnosis. Section 3. Cancer markers. In: DeVita V, Hellman SJR, Rosenberg S. Cancer: Principles & practice of oncology. Philadelphia: JB Lippincott; 1993:531-42.
- GUIMARÃES RC, RODRIGUES VH, PÁDUA CAJ, ANDRADE FAF. Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. Prática Hospitalar (Belo Horizonte). 2002; IV (23):1-8.
- TUXEN MK, SÖLÉTORMOS G, DOMBERNOWSKY P. serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. Br J Cancer. 2001;84(10):1301-307.
- RUSTIN GJ. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. J Clin Oncol. 2001;19(20):4054-4057.
- ENGELEN MJ, DE BRUIJN HW, HOLLEMA H, TEN HOOR KA, WILLEMSE PH, AALDERS JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. Gynecol Oncol. 2000;78(1):16-20.
- ROSENTHAL A, JACOBS I. Ovarian cancer screening. Semin Oncol. 1998;25(3):315-25.
- JACOBS IJ, RIVERA H, ORAM DH, BAST JR RC. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72-3. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:112-24.
- KOONINGS PP, SCHALERTH JB. CA 125: a marker for persistent gestational trophoblastic disease? Gynaecol Oncol. 1993;49(2):240-2.
- SILVEIRA AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.
- KUTLUK T, VARAN A, ERBA B, BÜYÜKPAMUKÇU M. Serum CA125 levels in children with non-Hodgkin's lymphoma. Pediatr Hematol Oncol. 1999;16(4):311-19.

- CHAN DW, BEVERIDGE RA, MUSS H, FRITSCHER HA, HORTOBAGYIG, THERIAULT R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol.*1997;15(6):2322-328.
- WELLS SA, BAYLIN SB, LINEHAN WM, FARRELL RE, COX EB, COOPER CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg.*1978;188(2):139-41.
- CECIL GOLDMAN L, AUSIELLO D. Tratado de medicina interna. In: Cooper DL. Marcadores tumorais. v. 2. 22a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:1309-312.
- RODENHUIS S. Ras and human tumors. *Semin Cancer Biol.*1992; 3:241-47.
- BOS J. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res.* 1989; 49:4682-689.
- SleBOS RJ, KIBBELAAR RE, DALESCO O, KOOISTRA A, STAM J, HEIJER CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med.*1990; 323:561-65.
- GREIPP PR, LUST JA, O'FALLON L, KATZMAN JA, WITZIG TE, KYLE RA. Plasma cell labeling index and β 2-microglobulin predict survival of independent thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.*1993;81:3382-387.
 - RODENHUIS S, SLEBOS RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res.* 1992;52(9Suppl):2665s-669s.