

Marcadores Tumorais

Texto traduzido e reproduzido com permissão da Australian Prescriber.

Faulkner D, Meldrum C. Abnormal laboratory results: Tumour markers. Aust Prescr 2012;35:125-8.

Traduzido por: Rogério Hoefler

Versão original, em Inglês, disponível em: www.australianprescriber.com/magazine/35/4/125/8

Resumo

Os médicos são cada vez mais confrontados com uma multiplicidade de marcadores tumorais, biomarcadores, marcadores tissulares e marcadores genéticos.

Alguns marcadores levarão anos de desenvolvimento para serem avaliados em ensaios clínicos e, por fim, alcançarem eventual uso clínico. A maioria, contudo, nunca passará da fase de desenvolvimento.

Os médicos precisam estar conscientes do uso clínico de marcadores tumorais, mas ao mesmo tempo devem perceber suas limitações e as implicações do uso impróprio.

Introdução

Os marcadores tumorais são definidos como “substâncias, usualmente proteínas, que são produzidas pelo organismo em resposta ao crescimento de um câncer ou pelo próprio tecido canceroso”¹. De fato, um tumor pode não gerar elevação de marcadores, particularmente em seus estádios iniciais. Por outro lado, os marcadores podem estar aumentados em condições não oncológicas, como é o caso do antígeno CA-125 em endometriose, cirrose e diabetes.

As triagens para câncer com marcadores tumorais têm aplicações muito limitadas. Em pacientes com sintomas vagos, ou quando a probabilidade de câncer na população é baixa, os marcadores tumorais não deveriam ser usados no diagnóstico inicial. Dessa forma, raramente os marcadores tumorais são úteis para diagnóstico em razão das baixas sensibilidade e especificidade. A maioria dos marcadores

tumorais estabelecidos é útil em prognóstico e acompanhamento pós-tratamento. Eles deveriam ser mensurados apenas nos casos em que o conhecimento do marcador tumoral beneficiasse o paciente, tendo em mente que os resultados podem ser falsamente tranquilizadores ou indevidamente alarmantes.

Triagem em populações assintomáticas

Há tempos que o desenvolvimento de testes de triagem capazes de detectar doença em uma população assintomática é alvo de cientistas e médicos em todo o mundo. Todavia, na prática, o sucesso alcançado ainda é muito limitado. Por exemplo, um estudo recente realizado na Europa, que avaliou triagem para o antígeno prostático específico (PSA), não demonstrou benefício no índice de mortalidade²; em outro estudo, realizado nos EUA, concluiu-se que para prevenir uma morte em período de 10 anos, teria que ser realizada triagem em 1.410 homens e 48 deles deveriam ser tratados de câncer de próstata³. A pesquisa de câncer de intestino (colorretal) é recomendada pelo Conselho de Câncer da Austrália, onde o Programa Nacional de Investigação de Câncer de Intestino envia um teste imunoquímico de sangue oculto nas fezes para pessoas com base na sua idade. Contudo, a evidência disponível é insuficiente para apoiar qualquer outro programa de detecção de tumor com base em triagem⁴. Testes de marcadores tumorais recém-desenvolvidos estão comercialmente disponíveis para pacientes e profissionais da saúde. Os médicos deveriam estar cientes de que seus pacientes bem informados podem tomar iniciativa de buscar um teste em ser-

viço privado, provavelmente não validado em ensaio clínico prospectivo nem disponível em laboratório de patologia local.

Marcadores tumorais em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento

Há diversos métodos para teste laboratorial de marcadores tumorais e amostras analisadas em diferentes laboratórios podem produzir resultados distintos. Essas discrepâncias podem ser minimizadas pelo uso do mesmo laboratório em diferentes doseamentos.

A Academia Nacional de Bioquímica Clínica - *The National Academy of Clinical Biochemistry* (NACB), nos EUA, publica diretrizes para o uso de marcadores tumorais em algumas neoplasias (Quadro 1)^{5,6}. Apesar da proposição de inúmeros marcadores tumorais em desenvolvimento, somente os marcadores “tradicio-

nais” são usados em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. Por exemplo, para câncer de bexiga há pelo menos seis *kits* de marcadores tumorais na urina aprovados nos EUA pela *Food and Drug Administration* - FDA, porém, ainda não há dados prospectivos de ensaio clínico que estabeleçam aumento no tempo de sobrevivência, melhora na qualidade de vida ou redução do custo de tratamento para qualquer dos testes. Por outro lado, para câncer de testículo, os doseamentos do hormônio gonadotropina coriônica humana - fração beta (Beta-HCG) e da alfafetoproteína foram validados e estão bem estabelecidos para diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. De forma similar, o antígeno de CA 15-3 em câncer de mama, antígeno CA-125 em câncer de ovário e antígeno carcinoembrionário em câncer colorretal são recomendados para prognóstico e acompanhamento. O PSA é usado

Quadro 1 Recomendações para testes de marcadores tumorais em neoplasias comuns

| Neoplasia* | Amostra | Marcador tumoral | | |
|--|--------------|--|--|---|
| | | Triagem | Auxílio diagnóstico | Informação sobre prognóstico, monitoramento e vigilância |
| Fígado | Soro | Alfafetoproteína (somente em grupos de alto risco, ex. pacientes com hepatite viral crônica) | Alfafetoproteína | Alfafetoproteína |
| Bexiga | Soro | Nenhum | Nenhum | Nenhum |
| Cervical | Soro | Nenhum | Nenhum | Nenhum |
| Estômago | Soro | Nenhum | Nenhum | Nenhum. Embora CEA e CA 19-9 possam ser úteis, faltam dados de ensaios clínicos |
| Testículo | Soro | Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH** | Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH | Alfafetoproteína, Beta-HCG, LDH |
| Próstata | Soro | Nenhum | PSA | PSA |
| Intestino (colorretal) | Fezes | FOBT | Nenhum | CEA |
| Mama | Soro | Nenhum | Nenhum | CA 15-3, mas o valor clínico é incerto |
| Ovário | Soro | Nenhum*** | CA 125, para diagnóstico diferencial de massa pélvica suspeita | CA 125 |
| Célula B proliferativa (ex.: mieloma múltiplo) | Soro e urina | Paraproteína no soro e na urina | Paraproteína no soro e na urina | Paraproteína no soro e na urina, sFLC |

* um tumor pode não elevar os níveis, ao menos nos estágios iniciais, e os níveis também podem ser elevados em doenças benignas

** elevações em LDH também podem ser devidas a fatores confundidores incluindo hemólise e doença hepática, muscular ou cardíaca

*** CA 125, juntamente com ultrassonografia transvaginal, é recomendada para detecção precoce em mulheres com síndromes hereditárias

Beta-HCG - hormônio gonadotropina coriônica humana - fração beta

CA - antígeno de câncer

LDH - lactato desidrogenase

PSA - antígeno prostático específico

FOBT - teste de sangue oculto nas fezes

CEA - antígeno carcinoembrionário

sFLC - cadeia leve livre sérica

para monitorar homens tratados de câncer de próstata (Aust Prescr 2011;34:186-8). Os pacientes com suspeita de mieloma múltiplo deveriam ser submetidos a testes de triagem eletroforética urinária e sérica, além dos testes de rotina bioquímica e hematológica. Se for detectada a paraproteína, tornam-se necessários o raio-X esquelético, a análise de medula óssea e outros testes especializados. O teste sérico de cadeia leve livre (componente M) é um marcador tumoral recente que pode tornar-se útil em triagem de mieloma múltiplo como auxiliar à eletroforese sérica e urinária⁷. No caso raro de mieloma múltiplo não secretório, os testes podem detectar pequenos aumentos nas cadeias leves livres. Atualmente, não há diretrizes de seu uso para esta finalidade, embora seja aceito para acompanhamento de pacientes previamente diagnosticados.

Marcadores tumorais menos solicitados e suas funções

Existem muitos outros marcadores tumorais que são usados em circunstâncias clínicas específicas. Contudo, questiona-se se quaisquer dos seguintes marcadores poderiam ser prescritos fora de clínica especializada:

- beta-HCG, para diagnóstico e acompanhamento de neoplasia trofoblástica gestacional;
- tireoglobulina, para acompanhamento de câncer de tireoide folicular ou papilar;
- calcitonina para acompanhamento de câncer de tireoide medular;
- antígeno CA 19-9, para acompanhamento de câncer de pâncreas;
- cromogranina A, para acompanhamento de tumor carcinoide e feocromocitoma;
- beta 2 microglobulina, para acompanhamento de mieloma múltiplo;
- enolase neurônio específica (NSE), para acompanhamento de tumores neuroendócrinos secretores;
- catecolaminas e metanefrinas no plasma e na urina de 24 horas, para detecção de feocromocitoma;

- 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético) na urina de 24 horas, para detecção de tumor carcinoide;
- hormônio paratireoide, para adenoma de paratireoide.

Biomarcadores moleculares tumorais

Diversos marcadores moleculares genéticos têm se tornado disponíveis para prever a resposta de pacientes à terapia alvo. Desses, os mais comumente usados são as mutações genéticas do gene KRAS (homólogo ao oncogene do vírus do sarcoma de ratos Kirsten), as quais são indicativas de falta de resposta à terapia com anticorpos de receptores do fator de crescimento epidérmico (EGFR). De forma similar, as mutações genéticas de EGFR predizem sensibilidade ou resistência aos inibidores da tirosina cinase de EGFR, e mutações genéticas de BRAF (proto-oncogene B-Raf) predizem resposta aos inibidores de BRAF.

Câncer de pulmão

Diversos grupos de consensos internacionais recomendam o teste de mutações de EGFR em câncer de pulmão de células não pequenas como pré-requisito para tratamento com inibidores da tirosina cinase de EGFR, tais como gefitinibe ou erlotinibe. Mais de 80% das mutações de EGFR são uma simples substituição de nucleotídeo no exon 21 (p.Leu858Arg:L858R) ou pequenas deleções no exon 19⁸. Estas mutações são denominadas mutações ativadoras clássicas, porque ambas ativam o receptor tirosina cinase e respondem aos inibidores de EGFR gefitinibe e erlotinibe. Nem todas as mutações genéticas de EGFR predizem sensibilidade ao tratamento. Resistência primária e secundária foram observadas em carcinoma de pulmão de células não pequenas e uma simples mutação no exon 20 do gene de EGFR (p.Thr790Met:T790M) é responsável por cerca de 50% da resistência adquirida à terapia anti-EGFR⁹. A amplificação do oncogene MET é outro mecanismo comum de resistência adquirida e está associada com prognóstico ruim¹⁰. De forma

significativa, elevados índices de resposta ao gefitinibe e ao erlotinibe podem ser alcançados em populações apropriadas de câncer de pulmão de células não pequenas, com base na estratificação pelo estado de mutação do gene EGFR comparado ao tratamento de populações não selecionadas com estes inibidores.

Câncer colorretal

Anticorpos monoclonais anti-EGFR são cada vez mais usados em tratamento de primeira e de segunda linha de câncer colorretal¹¹. Contudo, mutações em genes próximos ao EGFR na via da proteína cinase ativada por mitógeno (MAPK) podem predizer falha dessas terapias. Geralmente, terapia anti-EGFR com cetuximabe ou panitumumabe não é indicada se o tumor carrega uma mutação no exon 2 do gene KRAS. Estas mutações ocorrem comumente nos códons 12 e 13. Todavia, dados recentes sugerem que nem todas mutações KRAS nestes códons são iguais em sua predição de resposta ao cetuximabe¹².

Melanoma

Mutações genéticas no BRAF são identificadas em mais de 40% dos melanomas, e inibidores específicos de uma forma mutante da proteína BRAF (BRAF V600E) têm produzido resposta clínica em estudos de fase III (Aust Prescr 2012;35:134-5)¹³. A mutação mais prevalente é uma simples substituição de nucleotídeo (c.1799T>A) que resulta na substituição do aminoácido ácido glutâmico por valina na proteína BRAF. De forma similar ao KRAS, outras mutações de BRAF podem resultar em respostas variadas ao tratamento.

Enquanto melanomas cutâneos comumente carregam mutações no gene BRAF, melanomas que surgem em superfícies acrais (extremidades) e mucosas tendem a carrear mutações no gene KIT (8% dos tumores), o que prediz resposta a outro inibidor da tirosina cinase, o imatinibe.

As mutações de BRAF também podem ser úteis na patogênese, diagnóstico e terapia dirigida de outras doenças além de melanoma. Em um recente relato, todos os pacien-

tes com leucemia de célula pilosa, de um grupo de 40, carregavam a mutação de BRAF p.Val600Glu(V600E)¹⁴.

Conclusão

Apesar da considerável pesquisa científica dedicada ao desenvolvimento e validação de marcadores tumorais para triar pacientes assintomáticos, em geral, tal objetivo ainda não foi alcançado. Contudo, diversos marcadores tumorais são recomendados em diagnóstico, prognóstico e acompanhamento. Testes para marcadores tumorais deveriam ser realizados apenas nos casos em que os resultados beneficiassem o paciente. É importante ter consciência de que condições benignas podem causar falsas elevações. Para assegurar continuidade nos resultados, o mesmo laboratório de patologia deveria ser usado em cada momento para determinado paciente. Biomarcadores moleculares são cada vez mais usados para predizer sensibilidade a uma terapia específica e podem ajudar a identificar pacientes que tenham maior probabilidade de responder.

Referências

1. American Association for Clinical Chemistry; Australasian Association of Clinical Biochemists; Association for Clinical Biochemistry; The Royal College of Pathologists of Australasia. Tumour markers. 2012. www.labtestsonline.org.au/understanding/analytes/tumour-markers [cited 2012 Jul 6]
2. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320-8.
3. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9.
4. Cancer Council Australia; Western Australian Clinical Oncology Group. Recommendations for screening and surveillance for specific cancers: guidelines for general practitioners. www.cancer.org.au/File/HealthProfessionals/CCA-Screening-Card-for-GPs.pdf [cited 2012 Jul 6]
5. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008;54:e11-79.
6. Sturgeon CM, Duffy MJ, Hofman BR, Lamerz R, Fritsche HA, Gaarenstroom K, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guideli-

nes for use of tumor markers in liver, bladder, cervical and gastric cancers. *Clin Chem* 2010; 56:e1-48.

7. Firkin F. Screening for multiple myeloma. *Aust Prescr* 2009; 32:92-4.

8. Pao W, Chmielecki J. Rational, biologically based treatment of EGFR-mutant non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2010;10:760-74.

9. Harris TJ, McCormick F. The molecular pathology of cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7:251-65.

10. Bean J, Brennan C, Shih JY, Riely G, Viale G, Wang L, et al. MET amplification occurs with or without T790M mutations in EGFR mutant lung tumors with acquired resistance to gefitinib or erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:20932-7.

11. Cripps C, Gill S, Ahmed S, Colwell B, Dowden S, Kennecke H, et al. Consensus recommendations for the use of anti-egfr therapies in metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol* 2010;17:39-45.

12. De Roock W, Jonker DJ, Di Nicolantonio F, Sartore-Bianchi A, Tu D, Siena S, et al. Association of KRAS

p.G13D mutation with outcome in patients with chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. *JAMA* 2010; 304:1812-20.

13. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.

14. Tiacci E, Trifonov V, Schiavoni G, Holmes A, Kern W, Martelli MP, et al. BRAF mutations in hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2011;364:2305-15.

Leitura complementar

- Sturgeon CM, Lai LC, Duffy MJ. Serum tumour markers: how to order and interpret them. *BMJ* 2009;339:b3527.
- Canil CM, Tannock IF. Doctor's dilemma: incorporating tumour markers into clinical decision-making. *Semin Oncol* 2002;29:286-93.
- Kilpatrick ES, Lind MJ. Appropriate requesting of serum tumour markers. *BMJ* 2009;339:b3111.