

MARCADORES TUMORAIS EM ONCOLOGIA

JOSÉ RICARDO CHAMHUM DE ALMEIDA¹
NÚBIA DE LIMA PEDROSA²
JULIANA BROVINI LEITE²
TÂNIA RIBEIRO DO PRADO FLEMING²

1. Farmacêutico-bioquímico, Responsável Técnico da Neoclínica Oncologia Ltda., Av. Barão do Rio Branco, 1729, Centro, 36013-020, Juiz de Fora, MG.
2. Acadêmicas do Curso de Farmácia-Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG.

Autor responsável: J.R.C.Almeida.
E-mail: rchamhum@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais são substâncias que funcionam como indicadores da presença de câncer. Esses podem ser produzidos pelo tumor diretamente ou pelo organismo, em resposta a presença do tumor (Silveira, 2005). Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imuno-histoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas (Mattos et al., 2005). Em sua maioria, os marcadores tumorais são proteínas ou pedaços de proteínas (Almeida, 2004), incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (Mattos et al., 2005).

Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes oncológicos, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico (Silveira, 2005; Mattos et al., 2005; Tomasich et al., 2001; Alonzo, 2005), além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (Pacheco et al., 2002).

O marcador ideal ainda não existe em nosso meio (Almeida, 2004), pois este reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva (Gomes, 1997; Reis, 2005; Rosa et al., 2005), além de ser órgão-sítio específico e ter meia vida curta, permitindo acompanhar temporariamente as mudanças do tumor (Silveira, 2005).

Esta breve revisão tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, da literatura nacional e internacional, sobre marcadores tumorais informando suas principais utilizações.

METODOLOGIA

Foi realizada pesquisa de literatura sobre os Marcadores Tumorais, sendo selecionadas as publicações dis-

ponibilizadas nas línguas portuguesa e inglesa utilizando como referência os indexadores da BIREME e PubMed, no período de 1975 a 2008.

MARCADORES TUMORAIS

Focaremos, resumidamente, os principais marcadores tumorais com suas principais utilizações (Tabela 1), não sendo discutidas as características operativas das técnicas laboratoriais para a detecção destes. Os marcadores tumorais, como qualquer exame complementar de diagnóstico, têm indicações precisas e indicações discutíveis.

Marcadores tumorais e seus principais descritores:

AFP (Alfafetoproteína): Esta proteína é sintetizada pelo carcinoma embrionário puro, teratocarcinoma, tumor de saco vitelino e por tumores mistos. Pode ser encontrada em 70% dos tumores testiculares não seminomatosos (Gomes, 1997; Guimarães et al., 2002; Almeida, 2004; Rosa et al., 2005). Porém, esta proteína pode estar elevada em pacientes portadores de tumores gastrintestinais, hepatite, cirrose, hepatocarcinoma e gestantes, o que a torna contra-indicada para rastreamento de tumores de testículo (Rosa et al., 2005). Tem sido utilizada, em conjunto com a ultra-sonografia abdominal, no diagnóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular (Gomes, 1997; Sherman, 2001; Guimarães et al., 2002).

BTA (Antígeno Tumoral da Bexiga): É uma proteína que durante o desenvolvimento de tumores uroteliais de bexiga, pode ser detectada na urina (Rosa et al., 2005).

β -HCG (Gonadotrofina Coriônica Humana): Esta glicoproteína é utilizada para diagnóstico, monitorização e prognóstico de pacientes com tumores de células germinativas – testículo e ovário (Guimarães et al., 2002; Almeida, 2004; Rosa et al., 2005). Todos os pacientes com coriocarcinoma apresentarão elevação da β -HCG, contra apenas 40-60% dos pacientes com carcinoma embrionário. Cinco a 10% dos pacientes com seminomas puros podem apresentar níveis de β -HCG detectáveis (Rosa et al., 2005).

β_2 -Microglobulina: É indicado o uso deste marcador tumoral em linfomas não-Hodgkin, sendo índice de prognóstico independente, e no mieloma múltiplo relaciona-se diretamente com a massa tumoral total e isoladamente é o mais importante fator de prognóstico (Greipp et al., 1993).

CA 15.3: É o marcador tumoral por excelência do câncer de mama, pois é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA (Almeida, 2004). Sua grande utilização é para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses (Kallioniemi et al., 1988).

CA 19.9: Esta glicoproteína é indicada no auxílio ao estadiamento e monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colorretal (Almeida, 2004). Parece ser um dos marcadores mais sensíveis e específicos usados para o diagnóstico diferencial do câncer de pâncreas e de vesícula (Peterli, 1999; DeVita et al., 2001). No momento, sua maior aplicabilidade seria a de avaliar resposta à quimioterapia do câncer de pâncreas, já que a utilização de métodos de imagem é bastante limitada para este fim (Halm et al., 2000).

CA 27.29: Este marcador tumoral, à semelhança do CA 15.3 também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como um teste diagnóstico, tendo sido liberado pelo FDA para a detecção de recorrência de câncer de mama (Almeida, 2004). Apresenta boa correspondência com o curso da doença, havendo em geral, um paralelo entre sua concentração sérica e a atividade da doença (Chan et al., 1997).

CA 50: Assim como os anteriormente citados, também é uma glicoproteína. Este marcador é expresso pela maioria dos carcinomas epiteliais (câncer gastrointestinal e de pâncreas). Possui sensibilidade semelhante ao CA 19.9, não sendo indicado o uso simultâneo deles (Almeida, 2004).

CA 72.4: Na altura do diagnóstico, cada órgão possui uma respectiva porcentagem de sensibilidade, sendo: 55% para câncer de cólon, 50% para câncer de estômago, 45% para pâncreas e trato biliar e 63% para carcinoma mucinoso de ovário (Schwartz, 1993). Este marcador tumoral é utilizado no controle de remissão e recidiva de carcinomas de trato gastrointestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar), sendo mais sensível que o CEA e o CA 19.9 para tal patologia (Almeida, 2004).

CA 125: Atualmente, sua principal aplicação é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário (Rustin, 2001; Guimarães et al., 2002). Também parece ser útil em tumores ovarianos "borderline", podendo ser utilizado no acompanhamento e na detecção precoce de recaída em uma pequena parcela de pacientes com esses tumores (Engelen et al., 2000).

Calcitonina: Sua maior utilidade como marcador tumoral é para o seguimento dos pacientes com carcinoma medular da tireóide. É utilizado no diagnóstico precoce em doentes de risco, possuindo sensibilidade de 90% para detecção deste tumor em indivíduos com história familiar e/ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo II, com relevância na sobrevida pós-tireoidectomia precoce (Wells et al., 1978; Gomes, 1997).

Catepsina D: É um marcador tumoral muito estudado em câncer de mama (Aaltonen et al., 1995; Derossi & Bacchi, 1995; Nakopoulou et al., 1995; Göhring et al., 1996). É uma proteína claramente associada com a invasividade tumoral e a presença de metástases para linfonodos axilares (Nakopoulou et al., 1995). Alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D associa-se com pior prognóstico de câncer de mama (Pujol et al., 1993; Göhring et al., 1996).

CEA (antígeno carcinoembrionário): Na presença de neoplasia maligna, níveis elevados de CEA são detectados em 9% dos teratomas de testículo e em aproximadamente 85% dos casos de carcinoma colorretal metastático (Mayer et al., 1978). Níveis elevados de CEA são também encontrados em outras neoplasias malignas, como por exemplo, pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrointestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), cérvix (42% a 50%), e mama (30% a 50%) (ASCO, 1996; ASCO, 1998; Guimarães et al., 2002). Os níveis séricos do CEA também são úteis para monitorizar o tratamento de câncer de mama metastático (Von Kleist, 1993; Veronesi et al., 2002). A ASCO recomenda a dosagem do CEA a cada dois a três meses durante a quimioterapia no câncer colorretal (Bast et al., 2001).

C-erbB-2: Este marcador tumoral é amplificado e hiperexpresso em 20% a 40% dos carcinomas primários de mama (Gusterson et al., 1992), por isso seu papel nesta neoplasia tem sido extensivamente investigado; entretanto, os resultados permanecem controversos (Eisenberg et al., 2001). A relação entre o C-erbB-2 e o prognóstico do câncer de mama tem sido extensivamente examinada, com considerável atenção à recidiva tumoral e à sobrevida de pacientes. Vários autores encontraram que a expressão aumentada de C-erbB-2 é um indicador de prognóstico ruim (Castiglioni et al., 1995; Almeida, 2004).

Cromogranina A: Este marcador tumoral tem utilidade em neoplasias endócrinas, tipo feocromocitoma, síndrome carcinóide, carcinoma medular da tireóide, adenoma hipofisário, carcinoma de células ilhota do pâncreas e na neoplasia endócrina múltipla. Possui utilidade também no carcinoma pulmonar de células pequenas (Almeida, 2004).

Cyfra 21.1: Possui alta sensibilidade para carcinoma de células escamosas, sendo um fator de prognóstico ruim no carcinoma de células escamosas do pulmão.

Encontra-se elevado também em carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço (Almeida, 2004). Este marcador não tem papel estabelecido no rastreamento, estadiamento ou seguimento do câncer de pulmão (Anelli & Rinck, 2003).

LDH (Desidrogenase Lática): Esta enzima não tem muito valor diagnóstico, mas relaciona-se com o volume da neoplasia, podendo apresentar implicações prognósticas muito importantes, em especial nos pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recente e na neoplasia de próstata (Cecil et al., 2005).

MCA (Antígeno Mucóide Associado ao Carcinoma): Esta glicoproteína é utilizada para monitorar o carcinoma mamário, não sendo indicado seu uso no diagnóstico de doença local/regional (Almeida, 2004).

NSE (Enolase Neurônio-Específica): Sua determinação sérica parece ser um instrumento valioso para diagnóstico de carcinoma de pulmão de pequenas células, combinando aceitável sensibilidade com alto grau de especificidade (Esscher et al., 1985).

PSA (Antígeno Prostático Específico): É o marcador tumoral de maior utilidade clínica desenvolvido até hoje (Guimarães et al., 2002). Estudos demonstraram que este marcador é útil para o diagnóstico do câncer de próstata (Partin et al., 1994). Sua utilização é otimizada quando combinada ao exame de toque retal (Guimarães et al., 2002). A dosagem do PSA é fundamental para o estadiamento do paciente com neoplasia prostática (Lange, 1997).

Telomerase: A atividade desta ribonucleoproteína encontra-se aumentada nos casos de câncer de bexiga, podendo ser quantificada em amostras de urina ou de tecido (Rosa et al., 2005).

CONCLUSÃO

Com o desenvolvimento de novas tecnologias e pesquisas, a busca para um marcador tumoral que tenha alta especificidade e sensibilidade deve-se tornar uma realidade no futuro. Na maior parte das técnicas utilizadas para o doseamento dos marcadores tumorais há presença do farmacêutico-bioquímico nos laboratórios de análises clínicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AALTONEN, M.; LIPPONEN, P.; KOSMA, V.W.; AATOMAA, S.; SYRJÄNEN, K. Prognostic value of cathepsin expression in female breast cancer. *Anticancer Res.* v.15, p.1033-1037, 1995.
- ALMEIDA, J.R.C. *Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade*. São Paulo: Atheneu, 2004. p.61-72.

- ALONZO, T.A. Standards for reporting prognostic tumor marker studies. *J. Clin. Oncol.* v.23, n.36, p.9053-9054, 2005.
- ANELLI, A.; JÚNIOR RINCK, J.A. Marcadores tumorais. In: BRENTANI, M.M.; COELHO, F.R.G.; KOWALSKI, L.P. *Bases da Oncologia*. 2 ed, São Paulo: Tecmed, 2003. p.289-308.
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* v.14, n.10, p.2843-2877, 1996.
- ASCO (American Society of Clinical Oncology). 1997 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J. Clin. Oncol.* v.16, p.793-795, 1998.
- BAST, R.C.; RAVDIN, P.; HAYES, D.F.; BATES, S.; FRITSCH, H.; JESSUP, J.M.; et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* v.19, n.6, p.1865-1878, 2001.
- CASTIGLIONI, T.; ELSNER, B.; CURUTCHET, H.P.; MOSTESIONS, M.; DEBONIS, D. Análisis imunohistoquímico de p53 y c-erbB-2 en el carcinoma de mama. *Medicina (B Aires)*. v.55, p.415-420, 1995.
- CHAN, D.W.; BEVERIDGE, R.A.; MUSS, H.; FRITSCH, H.A.; HORTOBAGYI, G.; THERIAULT, R. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J. Clin. Oncol.* v.15, n.6, p.2322-2328, 1997.
- DEROSSI, D.R.; BACCHI, C.E. Cathepsina D em carcinoma de mama: correlação com grau histológico e receptor de estrogênio. *J. Bras. Patol.* v.31, p.100-105, 1995.
- DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 6ed., v. 1 e 2, p.1190 e 1237. Lipincott Willians & Wilkins 2001.
- EISENBERG, A.L.A.; KOIFMAN, S. Câncer de mama: marcadores tumorais (revisão de literatura). *Rev. Bras. Cancerol.* v.47, n.4, p.377-388, 2001.
- ENGELN, M.J.; BRUIJN, H.W.; HOLLEMA, H.; HOOR, K.A.; WILLEMSE, P.H.; AALDERS, J.G. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* v.78, n.1, p.16-20, 2000.
- ESSCHER, T.; STEINHOLTZ, L.; BERGH, J.; NÖU, E.; NILSSON, K.; PAHLMAN, S. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell lung carcinoma of the lung. *Thorax*. v.40, p.85-90, 1985.
- GÖHRING, U.J.; SCHARL, A.; THELEN, U.; AHR, A.; CROMBACH, G. Comparative prognostic value of cathepsin D and urokinase plasminogen activator, detected by immunohistochemistry, in primary breast carcinoma. *Anticancer Res.* v.16, n.2, p.1011-1018, 1996.
- GÖHRING, U.J.; SCHARL, A.; THELEN, U.; AHR, A.; CROMBACH, G.; TITTIUS, B.R. Prognostic value of cathepsin D in breast cancer: comparison of immunohistochemical and immunoradiometric detection methods. *J. Clin. Pathol.* v.49, n.1, p.57-64, 1996.
- GOMES, F.R. Marcadores tumorais (alcances e limites). *Acta Med. Port.* v.10, n.1, p.75-80, 1997.

- GREIPP, P.R.; LUST, J.A.; O'FALLON, L.; KATZMAN, J.A.; WITZIG, T.E.; KYLE, R.A. Plasma cell labeling index and β 2-microglobulin predict survival of independent thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood*. v.81, p.3382-3387, 1993.
- GUIMARÃES, R.C.; RODRIGUES, V.H.; PÁDUA, C.A.J.; ANDRADE, FAF. Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. *Prática Hospitalar*, n.23, Set./Out., 2002.
- GUSTERSON, B.A.; GELBER, R.D.; GOLDBIRSCHE, A.; PRICE, K.N.; SÄVE-SÖDERBORGH, J.; ANBAZHAGAN, R.; et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* v.10, n.7, p.1049-1056, 1992.
- HALM, U.; SCHUMANN, T.; SCHIEFKE, I.; WITZIGMANN, H.; MÖSSNER, J.; KEIM, V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*. v.82, n.5, p.1013-1016, 2000.
- KALLIONIEMI, O.P.; OKASA, H.; AARAN, R.K.; HIETANEN, T.; LEHTINEN, M.; KOIVULA, T. Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Br. J. Cancer*. v.58, n.2, p.213-215, 1988.
- LANGE, P.H. Tumor markers in prostate cancer. In: RAGHAVAN, D.; SCHER, H.I.; LEIBEL, A.S.; LANGE, P., eds. *Principle and Practice of Genitourinary Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven 1997.
- MATTOS, L.L.; MACHADO, L.N.; SUGIYAMA, M.M.; BOZZETTI, R.M.; PINHAL, M.A.S. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. *Arq. Med. ABC*. v.30, n.1, p.19-25, 2005.
- MAYER, R.J.; GARNICK, M.B.; STEELE, G.D.; ZAMCHECK, N. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer*. v.42, p.1428-1433, 1978.
- NAKOPOULOU, L.; LAZARIS, A.C.; BALTAS, D.; GIANNOPOULOU, I.; KAVANTZAS, N.; TZONOU, A. Prognostic evaluation of estrogen-regulated protein immunoreactivity in ductal invasive breast cancer. *Virchows. Archiv*. v.427, p.33-40, 1995.
- PACHECO, F.A.; PASCHOAL, M.E.M.; CARVALHO, M.G.C. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica. *J. Pneumol*. v.28, n.3, p.143-149, 2002.
- PARTIN, A.W.; OESTERLING, J.E. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J. Urol*. v.152, p.1358, 1994.
- PETERLI, R. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz. Med. Wochenschr*. v.129, n.3, p.77-79, 1999.
- PUJOL, P.; MAUDELONDE, T.; DAURES, J.P.; ROUANET, P.; BROUILLET, J.P.; PUJOL, H.; et al. A prospective study of the prognostic value of Cathepsin D levels in breast cancer cytosol. *Câncer*. v.71, n.6, p.2006-2012, 1993.
- REIS, F.J.C. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário – papel dos marcadores tumorais. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* v.27, n.4, p.222-227, 2005.
- ROSA, G.D.; BARCELLOS, G.B.; CARVALHAL, G.F.; NETO, D.; JAQUES, E. Marcadores tumorais em urologia. *Acta Médica, Porto Alegre*, v.26, p.155-65, 2005.
- RUSTIN, G.J. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J. Clin. Oncol.* v.19, n.20, p.4054-4057, 2001.
- SCHWARTZ, M. Specialized techniques of cancer management and diagnosis. Section 3. Cancer markers. In: DEVITA, V.; HELLMAN, S.J.R.; ROSENBERG, S. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: J. B. Lippincott Co 1993:531-42.
- SHERMAN, M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin. Oncol.* v.28, n.5, p.450-60, 2001.
- SILVEIRA, A.S. Câncer ginecológico – Diagnóstico e tratamento. In: GIL, R.A. *Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico*. Florianópolis: UFSC. 2005. p.135-52.
- TOMASICH, F.D.S.; AUGUSTO, V.C.; LUZ, M.A.; DIAS, L.A.N.; KATO, M. Marcadores tumorais CEA e CA 72-4 na avaliação do câncer gástrico. *Rev. Acta Oncol. Brasil*. v.21, n.1, p.211-215, 2001.
- VERONESI, U.; LUINI, A.; COSTA, A.; ANDREOLI, C. *Mastologia oncológica*. Milão: Medsi: 2002; p.606.
- VON KLEIST, S. Molecular biological of the carcinoembryonic antigen. In: BALLESTA, A.; TORRE, G.C.. *Up dating on tumor markers in tissue and in biological fluids*. Minerva Medica, Torino: 1993; p.283-97.
- WELLS, S.A.; BAYLIN, S.B.; LINEHAN, W.M.; FARRELL, R.E.; COX, E.B.; COOPER, C.W. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann. Surg*. v.188, n.2, p.139-141, 1978.