

Marcadores Tumorais

O que são?

Marcadores tumorais são substâncias que podem ser encontradas em quantidades acima do normal no sangue, urina e tecidos do corpo de alguns pacientes com certos tipos de câncer. Um marcador tumoral pode ser produzido pelo próprio tumor ou pelo corpo, em resposta à presença do câncer. Testes para marcadores tumorais podem ser realizados junto com outros testes ou exames de imagem, para detectar e diagnosticar alguns tipos de câncer. Tais testes não devem ser utilizados sozinhos, pois a maioria dos marcadores podem ser encontrados em níveis elevados em pacientes que tem condição não cancerosa, e ainda, por que nenhum marcador tumoral é totalmente específico para um tipo particular de câncer. Também, nem todos os pacientes com câncer têm um nível elevado de marcador tumoral, isto é especialmente verdadeiro nos primeiros estágios do câncer, quando níveis dos marcadores tumorais estão freqüentemente na faixa normal. Embora o uso de marcadores tumorais para diagnosticar o câncer ainda esteja limitado, pesquisadores estão procurando por marcadores que sejam cada vez mais específicos para um determinado tipo de câncer e que possam ser utilizados para detectar a presença do câncer antes dos primeiros sintomas.

Médicos podem-se utilizar das mudanças nos níveis do marcador tumoral para acompanhar o curso clínico da doença, para medir a eficácia do tratamento e para verificar a reincidência do câncer. Em alguns casos, o nível do marcador tumoral reflete a extensão da doença (estágio) ou indica o quão rápido a doença parece progredir (prognóstico).

Os marcadores tumorais mais comumente medidos estão descritos a seguir:

ü Antígeno Carcinoembriogênico – CEA

O antígeno carcinoembriogênico ou também chamado de carcinoembrionário (CEA), é uma glicoproteína com peso molecular de aproximadamente 200 kDa, e foi uma das primeiras chamadas proteínas carcinoembrionárias identificadas por Gold Freedman (Gold, 1.995). O CEA ainda é o marcador tumoral mais amplamente utilizado para o câncer gastrointestinal, mas a maioria dos ensaios de CEA substituíram os anticorpos policlonais por anticorpos monoclonais para CEA. É normalmente encontrado em pequenas quantidades no sangue de pessoas saudáveis, mas torna-se elevado em algumas pessoas que tem câncer ou condição não cancerosa (benignidade). Outrora tido como um marcador específico do câncer colorretal, o CEA revelou-se, na verdade, um marcador inespecífico. Por exemplo, um nível elevado de CEA tem sido encontrado em mais da metade das pessoas que tem câncer de cólon, pâncreas, estômago, pulmão ou mama. Pacientes com outros tipos de câncer, fumantes e pacientes com desordens como colite ulcerativa, doenças do fígado e infecção do pulmão também podem ter um nível elevado de CEA. Os estudos com o CEA revelaram que este marcador poderia ser utilizado no acompanhamento dos pacientes durante a quimioterapia e na detecção de recidivas após cirurgia bem sucedida. A associação de níveis extremamente elevados da concentração sérica de marcadores tumorais com metástases e prognósticos ruins também foi revelada através de estudos com o CEA. Um vez que o CEA é metabolizado pelo fígado, a depuração desta proteína pode ser prejudicada por danos hepáticos, resultando em níveis elevados de CEA na circulação sanguínea. Um aumento nas concentrações de CEA foi observado em alguns pacientes após o tratamento por quimio e radioterapia.

ü Antígeno 125 – CA 125

O CA 125 é um outro determinante antigênico definido por um anticorpo monoclonal que também está associado a uma glicoproteína mucina-símile de alto peso molecular (> 200 kDa), sendo produzido por uma variedade de células, particularmente por células de câncer de ovário. Ele é expressado por mais de 80% dos carcinomas ovarianos epiteliais não mucinosos. Um nível elevado de CA 125 após um tratamento para câncer de ovário sugere que algumas células de câncer ainda estão no corpo. Entretanto, pacientes submetidos à quimioterapia podem apresentar um falso declínio deste antígeno, de modo que resultados normais nem sempre são indicativos de remissão. Também é utilizado no acompanhamento clínico dos tumores uterinos (elevado em mais de 60% dos

casos). Menos comumente, níveis de CA 125 no sangue podem ser elevados em pacientes com câncer de mama ou colorretal. Os níveis também podem ser altos em mulheres grávidas e em mulheres que têm condição benigna como endometriose, cistos de ovário ou fibróides, ou ainda em pessoas com cirrose, hepatite ou pancreatite.

ü **Antígeno 15-3 – CA 15-3**

CA 15-3 é um antígeno circulante associado ao câncer de mama, identificado por dois anticorpos monoclonais diferentes. O ensaio utiliza um anticorpo monoclonal conjugado a uma fase sólida, o AcM 115D8, para capturar o antígeno MAM-6 no plasma humano e um AcM DF3 marcado como sinal. O AcM 115D8 é preparado contra as glândulas humanas gordurosas produtoras de leite, enquanto que o AcM DF3 é preparado contra a linhagem celular de carcinoma mamário, o MCG-7. O CA 15-3 está presente em uma variedade de adenocarcinomas, incluindo os de mama, cólon, pulmão, ovário, pâncreas, e ainda em doenças benignas de mama. Pode também estar elevado na hepatite crônica, na cirrose hepática, na sarcoidose, na tuberculose e no lupus eritematoso sistêmico.

Ele raramente está elevado em mulheres no início do câncer de mama, por isso tem pouco uso como ferramenta de busca ou diagnóstico, porém é o marcador mais sensível e mais específico para o monitoramento do curso clínico em pacientes com câncer de mama metastático, auxiliando os médicos a determinar a extensão da doença e a resposta do paciente ao tratamento. Um número significativamente maior de pacientes apresenta níveis circulantes mais elevados de CA 15-3 do que de CEA (96,2% *versus* 69,8%), apresentando uma correlação com a progressão, regressão ou estabilidade da doença, superando a quantificação conjunta com CEA, fornecendo assim melhores resultados quando é dosado sozinho.

ü **Antígeno 19-9 – CA 19-9**

O ensaio para o CA 19-9 quantifica um determinante antigênico carboidrato expressado em uma mucina de alto peso molecular. Ele é um epítipo reconhecido pelo anticorpo monoclonal 1116 NS-119 e é definido como lacto-N-fucopentose II sialilada; a molécula portadora do epítipo CA 19-9 aparece como uma mucina no soro de pacientes com câncer mas como um gangliosidêo nas células tumorais. O CA 19-9 está relacionado às substâncias do grupo sanguíneo Lewis, e apenas os antígenos séricos de pacientes com câncer pertencentes ao grupo sanguíneo Le (a⁻ b⁺) ou Le (a⁺ b⁻), serão positivos para CA 19-9.

Como o CEA esse Antígeno foi inicialmente encontrado em pacientes com câncer de pâncreas, fígado e estômago. Pesquisadores descobriram que

naqueles que têm câncer de pâncreas, níveis mais altos de CA 19-9 estão associados com a doença mais avançada. As concentrações séricas de CA 19-9 não só encontram-se altas nos carcinomas gástricos e pancreáticos, como também podem ser utilizadas no monitoramento da terapia e na detecção de recidivas nestes pacientes. Existem relatos de que o emprego simultâneo com o CA 50 contribui para o aumento da sensibilidade na detecção de câncer pancreático e outros carcinomas.

ü **Antígeno 27-29 – CA 27-29**

Como o CA 15-3, o CA 27-29 também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como teste diagnóstico, tendo sido utilizado para a detecção de recorrência de câncer de mama. Deste modo, sua indicação fica limitada ao seguimento de pacientes com diagnóstico de neoplasia. Sua maior vantagem é possibilitar a detecção precoce de recorrências, permitindo tempo suficiente para decisões terapêuticas apropriadas, sendo considerado melhor do o CA 15-3 para esta finalidade.

ü **Antígeno 50 – CA 50**

O epítipo relacionado ao CA 50 é muito semelhante àquele do CA 19-9 mas não possui um resíduo fucose, o mesmo epítipo encontrado em indivíduos Lewis negativos (Le a⁻ b⁻).

Possui percentuais de positividade mais freqüente no carcinoma de cólon, de mama, de pulmão e de útero. Sua maior importância está na observação de poucos falso-positivos.

ü **Antígeno 242 – CA 242**

A expressão sorológica de CA 242 em paciente com câncer pancreático, é similar à obtida com os marcadores CA 19-9 e CA 50. Uma das maiores vantagens clínicas deste marcador é a observação de baixa freqüência de valores elevados em doenças benignas.

ü **Antígeno 549 – CA 549**

Associado ao câncer de mama, eleva-se no curso de sua atividade metastática. Auxilia a avaliação da resposta ao tratamento, no prognóstico e no

diagnóstico de pacientes sintomáticos, constituindo um sinal de progressão da doença.

ü **Antígeno 72-4 – CA 72-4**

O ensaio do CA 72-4 detecta um antígeno mucina-símile-TAG 72 que possui um molécula mucina-símile complexa, de alto peso molecular, associado ao adenocarcinoma humano. Pode ser detectado no epitélio fetal e no soro de pacientes com vários tipos de carcinomas e é também considerado uma proteína carcinoembrionária. Entretanto, na maioria dos carcinomas é encontrado em níveis apenas moderadamente elevados. Atualmente o CA 72-4 é considerado como o único marcador útil no monitoramento de pacientes com carcinoma gástrico, apesar de sua baixa sensibilidade. Ele pode ser útil como um dos múltiplos marcadores para tumores derivados de células epiteliais.

O CA 72-4 é um marcador que pode ser detectado em cerca de 24% das pacientes com câncer de ovário. Adicionalmente, doenças do trato gastrointestinal e neoplasias pulmonares podem se acompanhar de elevações significativas deste marcador. Em números aproximados, ele pode ser detectado em 3,5% das pessoas normais, 6,7% dos portadores de doenças benignas do trato gastrointestinal, em 40% dos pacientes com carcinoma gastrointestinal, 36% dos portadores de neoplasias pulmonares. Desta forma as dosagens de CA 72-4, CA 19-9 e CEA são complementares entre si na detecção de vários carcinomas.

ü **Antígeno Prostático Específico – PSA**

É uma proteína produzida tanto por células prostáticas normais como anormais. O nível do PSA no sangue pode ser elevado em homens que têm um crescimento benigno ou maligno (canceroso) na próstata. Por essa razão, o teste do PSA nem sempre permite aos médicos distinguir entre condições benignas na próstata (que são muito comuns em homens idosos) e câncer. Todavia, um nível elevado de PSA pode indicar que outros testes são necessários para determinar se o câncer está presente.

O teste do PSA também é muito útil no monitoramento da eficiência do tratamento do câncer de próstata no decorrer do tempo. Quando o nível do PSA no sangue de um paciente retorna ao normal após o tratamento, normalmente significa que o tratamento parou o crescimento do câncer. Se o nível do PSA no sangue subir, isso pode indicar que o câncer está crescendo de novo. Frequentemente, um simples teste que mostra um nível de PSA medianamente elevado, pode não ser considerado significativo, pois os resultados de testes normalmente, mostram alguma variação no decorrer do tempo. O clínico deve geralmente procurar por tendências, como valores constantemente crescentes ao invés de um simples resultado elevado.

ü **Cyfra 21-1**

Cyfra 21-1 é um fragmento da citoceratina 19 encontrado no soro. É uma subunidade do filamento intermediário de citoceratina expressado nos epitélios simples e em seus correspondentes malignos. É particularmente abundante no câncer de células pequenas do pulmão. No adenocarcinoma pulmonar, quando associado a dosagem do CEA, apresenta um aumento de sensibilidade de 10%. Está presente também em neoplasia maligna de “grandes células” pulmonares e em carcinomas das células escamosas do pulmão, constituindo-se num fator de prognóstico ruim.

ü **Fosfatase Ácida Prostática – PAP**

Essa proteína foi inicialmente descoberta na próstata, mas foi encontrada mais tarde numa variedade de tecidos. Contudo a PAP está presente apenas em pequenas quantidades no sangue. Os níveis de PAP no sangue são elevados em alguns pacientes com câncer de próstata, a maioria dos quais têm a doença avançada; sendo elevada apenas algumas vezes em pacientes no estágio inicial da doença. Níveis elevados de PAP também estão associados com outros tipos de câncer, incluindo mieloma múltiplo, sarcoma osteogênico (osso), e câncer que tenha se espalhado para o osso.

ü **Alfa-Fetoproteína – AFP**

A AFP é uma proteína sérica fetal importante e também uma das principais proteínas carcinoembrionárias. Assemelha-se à albumina em muitas das propriedades físico-químicas. No feto, a AFP é sintetizada pelo saco vitelino e hepatócitos fetais e, em menor grau, pelos rins e trato gastrointestinal fetais. A produção da AFP cai para um nível baixo depois do nascimento e permanece baixa em crianças e adultos saudáveis

Níveis elevados de AFP podem ser encontrados em pacientes com hepatoma primário e tumores de células germinativas derivados do saco vitelino. É o principal marcador sérico para o diagnóstico e monitoramento do carcinoma hepatocelular. Entretanto a AFP também encontra-se transitóriamente elevada na gravidez e em muitas hepatopatias benignas, como cirrose ou hepatite.

Os testes para AFP e hCG são úteis na redução de erros no estadiamento clínico em pacientes com tumores testiculares e constituem um complemento ao diagnóstico diferencial de vários tumores de células germinativas (câncer que começa nas células que dão crescimento aos óvulos e espermatozoides).

Em razão de um aumento na fucosilação da AFP (daí a reatividade lentil lectina da AFP sérica), em carcinoma hepatocelular primário, a determinação da reatividade lentil lectina da AFP sérica é considerada importante não apenas para a diferenciação entre este carcinoma e hepatopatias benignas mas, também para

fornecer um sinal inicial indicativo da possibilidade de desenvolvimento de uma doença maligna em pacientes com hepatopatias como cirrose.

ü **Gonadotrofina Coriônica Humana – hCG**

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é membro da família de hormônios glicoprotéicos, sintetizado e secretado por células do trofoblasto da placenta. É um hormônio heterodimérico composto de subunidades α e β ligadas de forma não covalente. Tanto as células malignas quanto as benignas do trofoblasto sintetizam e secretam não apenas o dímero $\alpha\beta$ biologicamente ativo, mas também as subunidades α e β livres ou não combinadas. Além do dímero intacto, uma subunidade β livre do hCG foi encontrada no soro de mulheres durante a fase inicial da gravidez e em pacientes portadores de tumores malignos. Entretanto, níveis elevados de hCG podem ser encontrados em tumores trofoblásticos (um câncer raro que se desenvolve a partir de ovos anormais fertilizados), em coreocarcinomas e em tumores testiculares. Mais de 60% dos pacientes com tumores não seminomatosos e entre 10 a 30% dos pacientes com seminomas possuem níveis elevados de β -hCG livre. A determinação da subunidade β livre é útil na detecção de recidivas das metastases no carcinoma quando o hCG intacto pode apresentar-se em níveis normais. As análises séricas das subunidades de hCG podem ser especialmente úteis no monitoramento dos pacientes com tumores seminomatosos, uma vez que nenhum outro marcador tumoral é encontrado elevado nestes pacientes. O câncer testicular seminomatoso contém hCG intacto e β -hCG livre ou subunidades em quantidades iguais; portanto, há necessidade de apenas um tipo de ensaio para monitorar esses pacientes. Por outro lado, em pacientes com tumores não seminomatosos são encontrados apenas hCG ou subunidades de

β -hCG. A determinação das unidades livres e do hCG intacto contribui para a sensibilidade do teste nestes pacientes.

A produção ectópica de β -hCG livre ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes com câncer urotelial, mas apenas o β -hCG livre e seu respectivo produto de degradação, beta, são detectados nas amostras clínicas. O α -hCG ectópico é um marcador de malignidade em tumores do pâncreas endócrino.

Pacientes com doenças benignas como doença inflamatória do intestino, úlceras duodenais, cirrose, e ainda cânceres de mama, pulmão, ovário ou sistema gastrointestinal, podem ter elevados os níveis de β -hCG.

ü **Dehidrogenase Láctica – DHL**

É uma proteína encontrada por todo o corpo. Como resultado, quase todos os tipos de câncer como também muitas outras doenças podem elevar os níveis de DHL. Por isso, esse marcador não pode ser usado para descobrir o câncer (procurar câncer em pessoas com sintomas) ou para diagnosticar um tipo particular de câncer. Entretanto, pode ser usado para monitorar o curso do câncer de um paciente. Altos níveis de DHL persistentes ou recorrentes depois do tratamento, normalmente indicam que a doença ainda está presente ou houve recidiva.

ü **Enolase Neuro-Específica – NSE**

A subunidade gama de uma isoenzima enolase na via glicolítica, encontrada predominantemente nos neurônios e nas células neuroendócrinas, é denominada de enolase neuro- específica (NSE), e pode ser identificada por imunoenaios. Níveis elevados de NSE podem ser encontrados em tumores originários deste sistema celular neuroendócrino. Essa proteína tem sido detectada em pacientes com neuroblastoma, câncer de pulmão tipo microcelular, câncer medular da tireóide, tumores carcinóides, tumores endócrinos, pancreáticos e melanoma. Contudo, estudos do NSE como marcador tumoral têm se concentrado primariamente em pacientes com neuroblastoma e câncer de pulmão tipo microcelula, pois a NSE sérica também parece ser um marcador relativamente específico para câncer pulmonar de células pequenas (SCLC) (85%).

A medição do nível de NSE em pacientes com essas duas doenças (neuroblastoma e SCLC) podem prover informações sobre a extensão da doença e prognóstico do paciente, bem como a resposta do paciente ao tratamento, além de ter valor antecipativo para recidivas da doença em pacientes com SCLC.

ü **Catepsina D**

É uma proteína produzida por alguns cânceres de mama. Pesquisas recentes sugerem que as células de câncer de mama que contém a Catepsina D, são mais suscetíveis de se espalhar (disseminar metástases) do que as células que não contém a proteína. Contudo, alguns outros estudos não confirmaram esses resultados. Por conseguinte, maiores pesquisas são necessárias para aprender se a Catepsina D pode ser usada como ferramenta de prognóstico. Se for concluído que essa proteína pode ser associada à disseminação das células de câncer, um teste para Catepsina D pode provar ser muito útil na determinação de que pacientes devem beneficiar-se de uma terapia adjuvante (terapia adicional) em seguida à terapia primária.

ü **Carcinoma de Células Escamosas – SCC**

O antígeno do carcinoma de células escamosas (SCC) é uma subfração praticamente neutra do antígeno tumoral TA-4 purificado a partir de tecido carcinomatoso de células escamosas do cérvix uterino. Mais de 70% das pacientes com câncer cervical avançado possuem SCC elevado. O ensaio para SCC é útil no acompanhamento das pacientes com câncer cervical, durante a terapia, pois tem uma sensibilidade de 83% e uma especificidade de 95%. O SCC também é útil no monitoramento de carcinomas de células escamosas de cabeça, pescoço, pulmão, boca mandíbula, rosto, esôfago e canal anal. As concentrações séricas de SCC são mais elevadas em pacientes com metástases.

Aproximadamente 50% dos pacientes com insuficiência renal apresentam concentrações séricas elevadas de SCC.

ü **Ferritina**

Está aumentada na doença de Hodgkin, nos carcinomas de cólon e reto, em tumores testiculares, prostáticos e hepáticos, nas leucoses agudas e no mieloma múltiplo, servindo para monitorar a evolução da doença. É de especial importância quando combinada à dosagens de Alfa-Fetoproteína (AFP).

ü **Calcitonina**

A calcitonina é um hormônio polipeptídico secretado pelas células parafoliculares ou células C da glândula tireóide. A principal função da calcitonina é a inibição de reabsorção óssea pela regulação do número e atividade de osteoblastos. A calcitonina é secretada em resposta direta ao alto nível sérico de cálcio. Seu nível sérico pode aumentar em pacientes com uma taxa elevada de reposição óssea associada à metástases esqueléticas.

Tumores malignos da célula C (carcinoma medular da tireóide) freqüentemente produzem níveis elevados de calcitonina. Seus níveis podem também ser elevados em alguns pacientes com carcinomas broncogênicos, além de câncer de mama ou pâncreas. Pacientes com insuficiência renal crônica, síndrome de Zollinger-Ellison, anemia perniciosa, e ainda mulheres grávidas e recém-nascidos podem apresentar níveis elevados de calcitonina.

ü **Ácido 5-Hidroxi-Indol-Acético (Serotonina)**

É utilizado no diagnóstico da síndrome e tumores carcinóides. Valores acima do normal são altamente sugestivos de tumor carcinóide. Está bastante aumentado em tumores carcinóides metastáticos. Aumentos mais discretos podem ser vistos em tumores carcinóides ovarianos, doença celíaca, carcinoma do brônquio, adenoma brônquico tipo carcinóide. Alguns pacientes com tumor carcinóide podem ter o nível de serotonina urinária normal, em geral esses pacientes não apresentam síndrome carcinóide.

ü **Cromogranina-A**

A cromogranina-A é a principal proteína solúvel do grânulo de cromafina e pode ser liberada da medula adrenal juntamente com as catecolaminas mediante estímulo nervoso. Entretanto, não está restrita a células cromafinas da medula adrenal e neurônios simpáticos estando também presente em vários tecidos neuroendócrinos. Níveis séricos elevados podem ser encontrados no feocromocitoma e no carcinoma pulmonar de células pequenas (SCLC).

Classificação dos Marcadores Tumoriais

Classificação pela resposta:

- ü Marcador Tumoral Celular: antígenos localizados na membrana celular tais como marcadores para leucemia, como hormônios e receptores de fatores de crescimento.
- ü Marcadores Humorais: substâncias que são sintetizadas pelo tecido tumoral ou substâncias formadas pelo organismo em reação ao tumor.
- ü Marcadores Genéticos: representados por seqüências de genes e proteínas por ele codificadas que são super-expressos em situações de desenvolvimento tumoral. Têm demonstrado enorme potencial diagnóstico, especialmente com o advento da técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR).

Classificação pelo produto das células tumorais:

- ü Enzimas.
- ü Hormônios.
- ü Antígenos Oncofetais.

- ü Marcadores de Superfície Celular.
- ü Produtos de Oncogenes e Transformações Genéticas.

Características de um Marcador Tumoral Ideal

- ü Alta especificidade: não ser detectado em doenças benignas ou indivíduos saudáveis.
- ü Alta sensibilidade: ser detectado muito precocemente, quando apenas algumas células cancerosas estiverem presentes.
- ü **Órgão de especificidade.**
- ü Correlacionar bem com o estágio de massa tumoral.
- ü Correlacionar bem com o prognóstico.

Aplicações Clínicas de Marcadores Tumorais

- ü Triagem: grupo de risco. Ex.: Alfa-Fetoproteína para triagem de carcinoma hepatocelular em pacientes com cirrose.
- ü PSA: em homens com idade superior a 50 anos.
- ü Calcitonina: história familiar de carcinoma de célula C.
- ü Diagnóstico e prognóstico.
- ü Localização do tumor.
- ü Estágio tumoral.
- ü Monitoramento da terapia.

Observações:

- ü A volta do nível do marcador tumoral a níveis normais, indica a completa remoção ou remissão do tumor com o tratamento.
- ü Uma queda inicial do nível do marcador tumoral com subsequente aumento, indica tumor residual ou metástase.
- ü Um aumento nos níveis do marcador tumoral após período de normalização, indica recidiva.