

DEFINIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DOS MARCADORES TUMORAIS

DEFINITION AND IDENTIFICATION OF TUMOR MARKERS

¹ MARTINI, V.K.; ACOSTA, B. I.; GARRIDO, M. Z.; LENTE, C. L.; NEVES, R. B.; ROSA, V.F.; GATTI, L.L.

¹Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos - FIO/FEMM

RESUMO

Sabe-se que as neoplasias, sendo elas causadas por descontrole celular, que foge parcial ou totalmente ao controle do organismo que tem à autonomia e à perpetuação, com efeitos agressivos sobre o hospedeiro. Dentre um dos diferentes diagnósticos para este tipo de fator, está a imunohistoquímica, que é um grande avanço hoje na tecnologia, procurando o quanto antes diagnosticar o caso destes pacientes, para que o tratamento de quimioterapia, quimioterápicos orais, radioterapias, cirurgias, tenham uma grande porcentagem de eficácia e melhora. Pois o trabalho abaixo apresentado, relata a importância dos prognósticos, tratamentos mais comuns feitos por estes pacientes, e também a definição de marcadores tumorais mais importantes e conhecidos.

Palavras-chave: Imuno-histoquímica. Prognósticos. Marcadores Tumorais.

ABSTRACT

It is known that neoplasms, which were caused by uncontrolled cell, which partially or completely escapes the control of the organism that has autonomy and perpetuation, with harsh effects on the host. Among one of the different diagnoses for this type of factor is immunohistochemistry, which is a breakthrough in technology today, looking as soon as possible to diagnose the case of these patients, for the treatment of chemotherapy, oral chemotherapy, radiotherapy, surgery, having a large percentage of effectiveness and improvement. For the work presented below, describes the importance of predictions, the most common treatments made by these patients, and also the definition of the most important and known tumor markers.

Keywords: Immunohistochemistry. Prognostic. Tumor Markers.

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais têm por definição serem moléculas grandes, como por exemplo proteínas e antígenos de superfície celular, que podem ser encontrados na circulação sanguínea, em hormônios e enzimas, podendo ser também ascendente do próprio tumor. (CAPELOZZI, 2001).

Dentre os principais marcadores tumorais estão os de câncer de próstata (PSA – antígeno prostático específico), câncer de testículo (β -HCG - gonadotrofina coriônica humana, AFP - alfafetoproteína), câncer de mama (CA 15-3 antígenos do câncer 15-3, MCA – antígeno mucinóide associado ao carcinoma, BRCA 1 e BRCA 2), câncer de ovário (CA125 – antígeno do câncer 125), do trato gastrointestinal (CA19-9 antígeno do câncer, CEA antígeno carcinoembriogênico, AFP – alfa feto proteína, CA72.4), câncer de pulmão (CEA, NSE). (SEDREZ, 2007).

Verifica-se como neoplasia um crescimento celular anormal e irregular, podendo ser do tipo controlado, como: hiperplasia, metaplasia e displasia, já em contrapartida encontra-se as não controladas, identificadas como neoplasias, denominadas “tumores”, conforme Tamayo e Robbins, (disponível em <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/neoplas.mansia.htm>>. Acesso em: 02 de setembro de 2014, 18H:00min)

Um dos procedimentos para o precoce diagnóstico diferencial é a imunohistoquímica que diagnostica células cancerígenas, sendo então um avanço clínico, proporcionando um diferencial no diagnóstico do paciente. (ALMEIDA et al., 2007).

Sabendo-se que quanto antes e mais específico o prognóstico, maior as chances da efetividade terapêutica. (MATOS et al., 2005).

Dentre os tratamentos destacam-se quimioterapia, radioterapia, imunoradioterapia, antineoplásicos orais e cirurgias, que quando em conjunto são utilizados para tumores malignos (neoplasias), variando de acordo com o tipo de tumor. (MATOS et al., 2005).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento do câncer de pulmão ocorrido nas últimas décadas, este continua sendo a principal causa de morte por neoplasia nos Estados Unidos, tanto no sexo masculino quanto no feminino. (INCA, 2001)

No Brasil é a principal causa de morte oncológica entre os homens, e a segunda principal entre as mulheres, ficando atrás apenas do câncer de mama. (INCA, 2001).

Visto a importância do estudo, interpretação e diagnóstico dos diferentes marcadores tumorais, este trabalho teve como objetivo definir e especificar os marcadores tumorais mais comuns, sendo citado também alguns tratamentos e prognósticos para auxiliar na interrupção do ciclo celular do tumor.

MATERIAL E MÉTODOS

Para elaboração da pesquisa foi realizado uma revisão sistemática, a partir de base de dados como: PubMed (U.S National Library of Medicine), MedLine (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), SciELO (Scientific Electronic Library Online).

Durante a busca nas bases de dados, foram utilizadas os descritores: tumorais, neoplasia, imuno-histoquímica. Para seleção dos artigos não foram utilizados filtros de data.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

No presente trabalho foram focados, resumidamente, os principais marcadores tumorais numa perspectiva clínica.

PSA – antígeno prostático específico:

De acordo com Almeida et al. (2007), no momento o marcador tumoral de maior utilidade clínica desenvolvido é o PSA. O mesmo é secretado no lúmen dos ductos prostáticos, existentes em grandes concentrações no líquido seminal. Na identificação do câncer de próstata, tem demonstrado ser muito útil. Combinado com o exame de toque retal o PSA tem sua utilização otimizada. Alguns estudos demonstram que aproximadamente 80% dos pacientes de PSA inferior a 4ng/mL possuem tumor restrito à próstata.

Em estudos realizados, de acordo com Oliveira et al. (2011), o PSA se encontrar em altas concentrações, em inúmeras situações como hiperplasia prostática benigna (HPB), prostatite, podem ser sugestivos desta patologia, e também pode não estar associado com neoplasias prostáticas. É qualificado como proteína específica de tecido prostático. Em associação Oliveira et al. (2011) o diagnóstico é realizado através de biopsias, em valores superiores a 10ng/mL com sugestividades associados a sinais clínicos. É feito o diagnóstico preventivo de exames anual, no homem é feito quando se completa 50 anos.

Segundo Sedrez (2007), o PSA é o marcador tumoral de maior atividade clínica desenvolvido, onde o nível de PSA no sangue é elevado, quando se trata de um crescimento benigno ou maligno (canceroso) na próstata.

β -HCG – gonodotrofina coriônica humana:

A glicoproteína gonodotrofina coriônica humana é formada por duas subunidades: α e β . A fração β é mais notadamente utilizada para prognóstico, diagnóstico e monitorização de pacientes com tumores de células germinativas (ovário e testículo). A β -HCG elevada é encontrada com unanimidade em pacientes

com coriocarcinoma. Em teste de gravidez está glicoproteína também é empregada (ALMEIDA et al., 2007).

É um hormônio que é utilizado como marcador tumoral para o câncer testicular em homens, durante o tratamento, testes seriados de β -HCG são utilizados para medir a resposta ao tratamento. (SEDREZ, 2007)

AFP – alfafetoproteína

Segundo Almeida et al. (2007), uma das principais proteínas do soro fetal é a alfafetoproteína, que é produzida no fígado, saco vitelino e intestino do feto. Em pacientes portadores de cirrose, hepatocarcinoma, tumores gastrointestinais, hepatite e gestantes, a AFP pode estar alterada, tornando-a contraindicada para rastreamento de tumores de testículo.

Mas é na monitorização da terapia para carcinoma de testículo que a alfafetoproteína tem o seu principal papel, sendo que seu aparecimento insinua persistência da doença e sua concentração sérica possibilita uma estimativa do tempo de crescimento tumoral. (ALMEIDA et al.,2007; SEDREZ, 2007)

Os autores Oliveira et al. (2011), afirmam que a AFP tem um importante papel no diagnóstico, em terapia do carcinoma de testículo, onde presente é sugestivo de uma grande quantidade de crescimento tumoral, e também os níveis maiores que 500ng/mL existe uma grande possibilidade de um diagnóstico tardio. É de grande importância a supervisão da terapia de carcinoma de testículo, pois o, empenho deste pode acarretar um aumento estimativo do tempo de crescimento tumoral.

CA – antígeno do câncer 15.3

O antígeno do câncer 15.3 é uma glicoproteína secretada pelas células epiteliais glandulares. (ALMEIDA et al.,2007; OLIVEIRA et al., 2011). Almeida et al. (2007) e Sedrez (2007) pautam que por ser mais específico e sensível, no câncer de mama é considerado o marcador tumoral por excelência, sendo superior ao CEA (antígeno carcinoembrionário).

A elevação dessa glicoproteína varia conforme o estadiamento da paciente, relatam pesquisas. O CA 15.3 é altamente aplicado para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sintomas clínicos em até 13 meses. Em diversas outras neoplasias, como por exemplo: câncer de pulmão, ovário, colo uterino, linfomas e

hepatocarcinoma, é possível observar elevados níveis de CA 15.3, (OLIVEIRA et al., 2011; ALMEIDA et al.,2007) também constatados em varias outras doenças, como: tuberculose, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose e hepatite crônica. (ALMEIDA et al.,2007)

Em níveis bastante superiores de estádios como no estágio I possui 15% a 30%, estagio II 60% e o aumento do estagio III pode chegar até 90% de seu nível sérico elevado. Estes, quando progredida, ocorre à diminuição da concentração. (OLIVEIRA et al., 2011)

MCA – antígeno mucinóide associado ao carcinoma

O MCA tem sua utilização na monitorização do carcinoma mamário, e é denominado uma glicoproteína. Este marcador pode se apresentar elevação em diversas outras situações, tais como em: doenças benignas de mama, tumores de colo uterino, de ovário, endométrio e próstata (ALMEIDA et al.,2007).

Tem boa correlação com o CA 15-3, sendo útil na avaliação prognóstica e controle terapêutico do câncer de mama. (SEDREZ, 2007).

BRCA 1 e BRCA 2

Segundo Sedrez (2007) BRCA 1 e 2 são marcadores genéticos de pré-disposição ao câncer de mama. Mutações nestes genes aumentam o risco de outras neoplasias. Para portadores de mutação nos genes BRCA 1 e BRCA 2 que não apresentam câncer de mama ou ovário não significam certeza do surgimento do câncer, porem indica uma probabilidade aumentada para o desenvolvimento do mesmo.

CA125 – antígeno do câncer 125

CA125 é constituído por uma glicoproteína. No momento, tem como principal utilização permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e fadar a recaída em casos de câncer epitelial de ovário. Essa glicoproteína apresenta ser útil em tumores ovarianos “borderline”, e tem sido empregado como elemento do rastreamento do câncer do ovário. Mas ultimamente tem sido avaliado em outros tipos de tumores. O CA 125 junto ao CEA pode prever mal prognóstico e maior potencial de agressividade tumoral no carcinoma gástrico. Deste modo, este marcador possui uma

importante aplicabilidade clínica no uso dos tumores de ovário diariamente e é uso promitente na abordagem de linfomas e de outros tumores (ALMEIDA et al.,2007).

Relacionado ao câncer de ovário, onde o CA-125 é uma proteína que é produzida por células presente no ovário. Marcador este também utilizado em casos de endometriose e câncer de endométrio. (SEDREZ, 2007).

CA19.9 – antígeno do câncer 19.9

Conforme Almeida et al. (2007) e Oliveira et al. (2011) o antígeno do câncer 19.9 é carboidratado de superfície celular, secretado na superfície da célula cancerosa e adentra na corrente sanguínea onde é detectado.

É útil na observação do estadiamento e à monitoração do tratamento em primeira escolha de câncer do trato biliar e pâncreas e, em segunda escolha no câncer colorretal, este marcador tumoral é indicado no auxílio. (SEDREZ, 2007; ALMEIDA et al., 2007; OLIVEIRA et al., 2011)

O CA 19.9 possui níveis elevados em algumas outras doenças como: pancreatite, cirrose hepática, doença inflamatória intestinal e doenças autoimunes. A maior utilidade deste marcador tumoral no momento é a de avaliar resposta à quimioterapia do câncer de pâncreas. (ALMEIDA et al.,2007). É utilizado em menores freqüência no câncer de mama e pulmão. (OLIVEIRA et al., 2011)

CEA – antígeno carcinoembrionário

Até o momento sabe-se que o CEA é sintetizado pelas células da mucosa gastrintestinal e faz parte da família das imunoglobulinas. Observa-se elevados níveis de CEA na presença de neoplasia maligna, e são detectados em teratomas de testículo, e em casos de carcinoma colorretal metastático, também são encontrados em neoplasias malignas de pulmão, pâncreas, trato gastrintestinal, tireóide, cérvix, trato biliar e mama. Alguns distúrbios benignos também constataram elevações do CEA, tais como: insuficiência renal, cirrose alcoólica, tabagismo, doença de Crohn, bronquite, doenças hepáticas, doença fibrocística da mama e doenças intestinais (ALMEIDA et al.,2007).

Segundo Sedrez (2007) sua principal função é monitorar a terapêutica de câncer colo-retal. Auxilia no diagnóstico, acompanhamento terapêutico e prognóstico de

outros tumores: câncer de mama, câncer de ovário, câncer de pulmão, câncer de estômago, câncer uterino e câncer de tireóide.

Baseados em estudos realizados pelos autores Oliveira et al. (2011), o Antígeno Carcinoembrionario (CEA) em situações clínicas e grande importância na prática diagnóstica é colhido através do soro e considerado bastante útil para o monitoramento prognóstico.

Segundo Pacheco et al. (2002), o antígeno carcinoembrionário (CEA) é originado de uma glicoproteína relacionada ao adenocarcinoma de cólon e reto. O CEA apresenta níveis elevados nos carcinomas com diferenciação glandular e pode ser considerado um dos marcadores tumorais que possui correlação com o câncer de pulmão. O CEA é denominado um importante marcador tumoral na avaliação dos carcinomas não-pequenas células. O nível do antígeno carcinoembrionario é elevado nos carcinomas de pulmão, também no carcinoma de células escamosas e no de pequenas células. O nível do antígeno também é elevado na maioria dos tabagistas. Quanto mais desenvolvido for à magnitude, os níveis séricos de CEA se encontrarão mais elevados.

CA 72.4 – antígeno do câncer 72.4

O antígeno do câncer 72.4 tem grande especificidade para crânio, mas sem sensibilidade de órgão. Também é chamado de TAG-72. Esse marcador tumoral é aplicado no controle de remissão e recidiva de carcinomas de trato gastrointestinal, trato biliar, gástrico, pâncreas e cólon (ALMEIDA et al. 2007).

NSE – Enolase Neurônio-Específica

Almeida et al. (2007) e Pacheco et al. (2002) citam que a NSE é caracterizada como enzima catalisadora da via glicolítica anaeróbia, e encontra-se distribuída em todos os tecidos dos mamíferos. Um instrumento benéfico para o diagnóstico de carcinoma de pulmão de pequenas células, é a determinação sérica da NSE, combinando aceitável sensibilidade com alto grau de especificidade, e sua sensibilidade está altamente relacionado com o estágio da doença. Estudos investigam a utilidade da NSE para diagnóstico e tratamento dos tumores neuroendócrinos.

É um marcador tumoral encontrado no câncer de pulmão de pequenas células. É utilizado para monitorar a eficácia do tratamento. A NSE poderá ajudar a detectar se o câncer espalhou e se a doença retornou. (SEDREZ, 2007).

Segundo Oliveira et al. (2011), em pacientes hospitalizados, cuja situação se encontra em estado de coma por isquemia cerebral pós parada cardiorrespiratória, este auxilia no acompanhamento do tratamento em pacientes quimioterapêutico, é proveniente no cérebro em pacientes adultos, onde apresenta uma grande concentração na substância cinzenta cerebral e, em baixa concentração é encontrada na substância branca.

CONCLUSÃO

Este estudo de revisão levantou dados bibliográficos sobre os principais marcadores tumorais. De acordo com a literatura pode-se concluir que a utilização de exames de marcadores tumorais são de extrema importância para o auxílio de diagnóstico e acompanhamento nos tratamentos em pacientes com câncer. A utilização de marcadores tumorais auxilia na terapia antineoplásicas, pois existem vários tipos de marcadores tumorais e cada um pode nos direcionar ao local ou órgão correto em que está situado o tumor. Também pode se ressaltar que os marcadores tumorais devem sempre ser utilizados com a associação de outro exame para firmar diagnóstico.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA J. R.; C, LIMA N.P.; LEITE, J.B.; FLEMING, T.R.P.; CARVALHO, V.H.; CARDOSO, A. Marcadores tumorais: Revisão de literatura. **Rev. bras. de câncer.** Rio de Janeiro, 2007, p.305-316.

CAPELOZZI, V.L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. **J Pneumol**, Brasília, 2001, p. 321-28.

INCA. Ministério da Saúde. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil.** Brasília, 2001 [cited 2001]. Disponível em: <<http://www.inca.org.br>>. Acesso em: 12 de novembro de 2014, 14H:20min.

MATOS, L. et al. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. **Arq. Med. do ABC**, Santo André, 2005, p.19-25

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Neoplasia. **Manual de Bases Técnicas APAC/ONCO**. Disponível em < <http://dtr2001.saude.gov.br/sas/decas/neoplas.mansia.htm>>. Acesso em: 12 de novembro de 2014, 14H:37min.

OLIVEIRA, G. G.; FONSECA, C. A.; Uso de Marcadores Tumorais no diagnóstico e acompanhamento do tratamento do câncer. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v. 8, n. 2, p.60-74, 2011.

PACHECO, A. F.; PASCHOL, M. E. M.; CARVALHO, M. G. C.. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para a terapia biológica. **J. Pneumol**, __, v. 3, n. 28, p.144-149, maio/jun. 2002.

SEDREZ, A.H. **Marcadores tumorais em destaque**. Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich, Brusque, SC, 2007.