

MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE CÂNCERES: UM GUIA CLÍNICO

TUMOR MARKERS IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF CANCERS: A CLINICAL GUIDE

¹NEVES, Karina, ²SANTOS, Lorena Gabrielly Machado dos

^{1e2}Departamento de Biomedicina - Centro universitário das Faculdades Integradas de Ourinhos UniFio/FEMM

RESUMO

A carcinogênese é um processo complexo e multifacetado que começa com mutações no DNA das células, muitas vezes impulsionadas por fatores genéticos e ambientais como radiação e produtos químicos. Estas mutações podem ativar oncogenes, que promovem a divisão celular, ou desativar genes supressores de tumor, resultando em crescimento celular descontrolado. O entendimento desses mecanismos é crucial para a detecção precoce e o tratamento do câncer. Na detecção e tratamento do câncer os marcadores tumorais são de extrema importância no qual são macromoléculas que aparecem em tumores, sangue ou outros fluidos corporais e desempenham um papel fundamental no diagnóstico, prognóstico e monitoramento do tratamento do câncer. Vários marcadores tumorais são discutidos com foco em suas aplicações clínicas específicas, como o Antígeno Mucóide Associado ao Carcinoma (MCA) , CA 15-3, CA 27-29 , CA 125, a Catepsina D, CA 19-9 e o antígeno Carcinoembrionário (CEA).

Palavras-chave: Mutações; Marcadores Tumorais; Câncer.

ABSTRACT

Carcinogenesis is a complex and multifaceted process that begins with mutations in the DNA of cells, often driven by genetic and environmental factors such as radiation and chemicals. These mutations can activate oncogenes, which promote cell division, or deactivate tumor suppressor genes, resulting in uncontrolled cell growth. Understanding these mechanisms is crucial for early detection and treatment of cancer. In cancer detection and treatment, tumor markers are of utmost importance. These are macromolecules that appear in tumors, blood, or other bodily fluids and play a fundamental role in cancer diagnosis, prognosis, and monitoring of treatment. Various tumor markers are discussed with a focus on their specific clinical applications, such as Mucins Associated Carcinoma Antigen (MCA), CA 15-3, CA 27-29, CA 125, Cathepsin D, CA 19-9, and Carcinoembryonic Antigen (CEA).

Keywords: Mutations; Tumor Markers; Cancer

INTRODUÇÃO

A formação do câncer, ou carcinogênese, é um processo complexo que envolve múltiplas etapas e interações entre fatores genéticos, ambientais e estilo de vida, geralmente começa com mutações no DNA das células. Essas mutações podem ser causadas por fatores ambientais, como radiação, produtos químicos, infecções virais, ou podem ocorrer de forma espontânea durante a replicação celular. (Carvalho; Wood, 1984-1985.)

As mutações podem ativar oncogenes (genes que promovem a divisão celular) ou desativar genes supressores de tumor (genes que inibem a divisão celular), levando ao crescimento descontrolado das células.

Segundo o estudo realizado pelo INCA (instituto nacional de câncer) os marcadores são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e/ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas, resumidamente, pode-se dizer que são denominados marcadores tumorais, substâncias produzidas pelo corpo em resposta ao câncer ou por células tumorais em si. Eles podem ser encontrados no sangue, urina ou tecidos e são utilizados como ferramentas diagnósticas e prognósticas em oncologia, onde são extraídos dos mesmos para análises laboratoriais (Santos; Silva, 2018.)

Esses marcadores podem ser proteínas, hormônios, enzimas ou mesmo fragmentos de material genético. Cada tipo de câncer pode ter marcadores tumorais específicos, como o antígeno prostático específico (PSA) para câncer de próstata, a alfa-fetoproteína (AFP) para câncer de fígado e a CA-125 para câncer de ovário no qual existem o exame de marcadores tumorais, que dosam o nível desses marcadores, quando eles estão fora desse valor de referência, pode ser um indicativo de câncer, mas não necessariamente um diagnóstico, pois podem estar alterados por uma inflamação ou infecção, mas ele é fator importante para um diagnóstico precoce da doença.

Embora raramente sejam usados isoladamente para diagnosticar o câncer, alguns marcadores podem sugerir a presença de uma neoplasia quando em níveis elevados, especialmente quando associados a outros achados clínicos, alguns marcadores tumorais podem indicar a agressividade de um tumor ou prever a resposta ao tratamento. Por exemplo, níveis elevados de HER2 em câncer de mama estão associados a um prognóstico mais desfavorável, mas também a uma resposta positiva a terapias direcionadas como o trastuzumabe.

Quando já se tem o diagnóstico, ele ajuda a saber se o tratamento está sendo efetivo, pois se esse marcador mostrou um nível menor que os exames anteriores, significa que o tratamento utilizado está tendo um efeito positivo.

A pesquisa em marcadores tumorais continua avançando, com o desenvolvimento de novos marcadores e tecnologias que permitem uma detecção mais precisa e precoce do câncer. Os marcadores moleculares, que analisam

alterações genéticas e epigenéticas, estão emergindo como ferramentas promissoras para a oncologia personalizada, permitindo tratamentos mais direcionados com base nas características específicas do tumor de cada paciente.

Cada marcador tumoral tem uma função específica, para detecção de cada câncer, no qual como o Antígeno mucoide associado ao carcinoma (MCA), é utilizado para para a monitoração do câncer de mama, CA 15-3 um marcador utilizado para rastreio de neoplasias ovarianas, CA 27-29 é utilizado principalmente para monitorar a resposta ao tratamento em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático, ele é um marcador para detecção para mais de um tipo de câncer, CA 125, é expressado na células do ovário, porém o mesmo pode estar em outros tipos de câncer, Catepsina D, é proteína claramente associada à inatividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares, CA 19-9 marcadores mais utilizados no carcinoma colorretal, antígeno carcinoembrionário é uma glicoproteína que não é de um órgão específico.

Porém, os marcadores não são um diagnóstico definitivo, ele auxilia no diagnóstico precoce, no prognóstico, para saber como se o tratamento está sendo efetivo e muitos dos marcadores tumorais atualmente disponíveis possuem limitações quanto à especificidade e sensibilidade.

A detecção precoce e o monitoramento de tumores são cruciais para a eficácia dos tratamentos e para a melhoria das taxas de sobrevivência dos pacientes com câncer. Os marcadores tumorais são substâncias presentes no sangue, urina ou tecidos, cuja presença ou níveis elevados podem indicar a presença de câncer. A identificação e a utilização desses marcadores têm se mostrado promissoras para a detecção precoce, prognóstico e monitoramento da resposta ao tratamento em várias formas de câncer, o que pode levar a tratamentos mais eficazes e a uma melhor qualidade de vida para os pacientes

Apesar dos avanços na pesquisa, muitos dos marcadores tumorais atualmente disponíveis possuem limitações quanto à especificidade e sensibilidade, o que pode levar a diagnósticos falsos positivos ou negativos. Além disso, a compreensão dos mecanismos subjacentes à produção desses marcadores e sua variabilidade entre diferentes tipos de câncer ainda é incompleta.

Além disso, a pesquisa pode contribuir para o avanço do conhecimento na área de oncologia e abrir novas perspectivas para futuras investigações.

Assim, o objetivo do presente trabalho tem em vista analisar os principais marcadores tumorais associado a cada tipo de câncer, com foco na sua definição, função e aplicação clínica, no qual na revisão busca entender como esses marcadores são importantes para diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento do câncer

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica detalhada para identificar e analisar os principais marcadores tumorais associados a diferentes tipos de câncer. Foram selecionados artigos científicos relevantes, obtidos a partir das bases de dados Google Acadêmico, PubMed e SciELO. A busca foi orientada para identificar publicações que abordam tanto a definição e o papel geral dos marcadores tumorais quanto a aplicação específica de cada marcador para tipos distintos de câncer. A seleção dos artigos incluiu critérios de relevância, qualidade e atualidade, assegurando que a revisão abrangesse os avanços mais recentes e as evidências mais robustas na área.

DESENVOLVIMENTO

ESTUDOS SOBRE CÂNCER

O câncer configura-se como uma neoplasia no qual células crescem desordenadamente, resultando em mutações de células somáticas e germinativas, podendo invadir tecidos e órgãos.

Um dos principais genes afetados é o supressor de tumor que perde sua função, permitindo a multiplicação de células defeituosas, no qual existem fatores endógenos como o estresse genotóxico, obesidade, envelhecimento, alterações herdadas, histórico familiar, alterações imunes, hormônios em excesso e fatores exógenos como a radiação ionizante, raios UVA e UVB, tabagismo, fatores hormonais orais ou injetáveis, infecção viral e alcoolismo, que podem causar danos celulares no DNA. (AUTOR DESCONHECIDO, 2024. *Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina*. ResearchGate, 2023).

Alguns tipos de Tumores Cancerígenos e seus correspondentes marcadores, estão listados no Quadro 1.

Quadro 1 - Tipos de marcadores

Marcadores	Abreviações	Tumor específico
Antígeno mucoide associado ao carcinoma	MCA	Ovário e mama
CA 15-3	----- -----	Mama e ovário
CA 27-29	----- -----	Mama, pulmão, colo uterino, e linfoma.
CA 125	----- -----	Ovário, fígado, pulmão, mama, reto e estômago.
Catepsina D	----- -----	Mama e linfonodos de mama
CA 19-9	----- -----	Colorretal e pâncreas
Antígeno carcinoembrionário	CEA	Pulmão e mama

<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2001v47n4.2300>

ANTÍGENO MUCÓIDE ASSOCIADO AO CARCINOMA (MCA).

O MCA é uma glicoproteína com peso molecular de 350Kd e consiste em um marcador tumoral, que pode ser utilizado para a monitoração do câncer de mama, no qual é o câncer que mais afeta as mulheres no mundo.

Esse marcador apresenta níveis mais elevados em metástases do carcinoma de mama, no qual ele é observado pelo método de eletro eletroquimioluminescência (ECL) técnica que utiliza a emissão de luz para detectar biomarcadores, no qual aplica

potenciais de oxidação ou redução a um eletrodo imerso em soluções que contêm moléculas emissoras de radiação. (Silva *et al.*, 2024)

MARCADOR CA 15-3:

Esse marcador é utilizado para rastreio de neoplasias ovarianas. O CA15-3 foi definido inicialmente como parte da glicoproteína mucina 1 (MUC 16) detectada com dois anticorpos, um reconhecendo uma repetição no núcleo do peptídeo e o outro é um epítipo de carboidrato, ele é utilizado para prognóstico de doença e utilizado para monitorar como está sendo efetivo o tratamento, no qual alterações no seu nível é usada para detectar doença metastática em aproximadamente 70% dos pacientes assintomáticos. (Zugaib; Francisco, 2005).

MARCADOR CA 27-29

O CA 27-29 é utilizado principalmente para monitorar a resposta ao tratamento em pacientes com câncer de mama avançado ou metastático. Também pode ajudar a detectar recidivas após o tratamento.

Ele é uma proteína usada para medir a evolução do câncer, mas não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como um teste diagnóstico, é encontrada no sangue e está associada principalmente ao câncer de mama. É uma forma solúvel do antígeno de superfície celular MUC1, que é liberado na corrente sanguínea pelas células cancerosas.

Embora seja útil, o CA 27-29 não é específico para o câncer de mama e pode estar elevado em outras condições benignas e malignas, por isso não é utilizado como uma ferramenta de diagnóstico primário. (Santos; Silva, 2018.).

MARCADOR CA 125:

Antígeno Cancerígeno 125 é uma glicoproteína que está presente na superfície de muitas células, especialmente nas células do epitélio ovariano. O mesmo pode estar em outros tipos de câncer, como câncer de endométrio, câncer de pâncreas, câncer de mama, câncer de pulmão e alguns cânceres gastrointestinais.

Além dos cânceres, ele pode estar presente em condições benignas, como endometriose, doença inflamatória pélvica, fibrose hepática, miomas uterinos, e até

mesmo durante a menstruação ou gravidez. Isso limita a sua especificidade como ferramenta de diagnóstico.

Nem todos os pacientes com câncer de ovário apresentaram níveis elevados de CA 125, especialmente nas fases iniciais da doença. Portanto, um resultado normal de CA 125 não exclui a possibilidade de câncer de ovário.

CA 125 é um marcador tumoral útil, especialmente no contexto do câncer de ovário, mas deve ser interpretado com cuidado devido às suas limitações de sensibilidade e especificidade. Ele é mais eficaz quando usado em conjunto com outros exames e avaliações clínicas. (Andrade; Fonseca, Claudette, 2013).

MARCADOR Catepsina D

É uma endoprotease lisossomal ácida, acredita-se que o papel da catepsina D na carcinogênese é estar associado à estimulação da síntese de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e, devido ao seu poder proteolítico, facilitar a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal. (AUTOR DESCONHECIDO. *Marcadores tumorais*).

Há hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais, facilitaria a iniciação e progressão do processo metastático.

Ela é uma proteína claramente associada à inatividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares. Mas, alguns estudos têm demonstrado que altos níveis dessa proteína se associam com pior prognóstico para essa neoplasia, e a maioria dos autores não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para a proteína (AUTOR DESCONHECIDO. *Marcadores tumorais*).

MARCADOR CA 19-9

O antígeno CA19-9, identificado por Koprowski *et al.* (1979, 1981) é um dos marcadores mais utilizados no carcinoma colorretal. (Oliveira, SILVA, Raimundo; Santos, 2010.)

Esse antígeno carboidrato citosólico é uma lacto-N-fucopentose sinalizada, proteína da família das mucinas, relacionada com o antígeno monossializado do grupo sanguíneo Lewis que se expressa sobre a membrana celular e no citosol do carcinoma colorretal humano. É sintetizado normalmente pelas células dos ductos pancreáticos e pelos epitélios cólico, gástrico, da vesícula biliar, endometrial e salivar.

Atualmente o CA19-9 tecidual foi associado à maior incidência de acometimento linfonodal, invasão linfática e metástases.

Antígeno carcinoembrionário

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é uma glicoproteína que não é de um órgão específico. Níveis elevados são encontrados em vários tumores, mas sua maior aplicação é no câncer colorretal.

Atualmente, sabe-se que o CEA é produzido pelas células da mucosa gastrintestinal, tem peso molecular de aproximadamente 200 Kd e faz parte da família das imunoglobulinas, 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.

Elevações do CEA também foram relatadas em distúrbios benignos, como: cirrose alcoólica, doença de Crohn, doenças hepáticas, doenças intestinais, doença fibrocística da mama, bronquite, tabagismo e insuficiência renal. (Santos; Silva, 2018)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os marcadores tumorais desempenham um papel crucial no diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento de várias neoplasias. Embora grandes avanços tenham sido feitos na identificação e utilização desses biomarcadores, ainda há desafios significativos, como a especificidade limitada e a variabilidade individual. A contínua pesquisa na área, especialmente com o avanço das técnicas de biologia molecular e genômica, promete melhorar a precisão e a personalização do tratamento oncológico. Assim, a identificação de novos marcadores tumorais mais específicos e a validação de suas aplicações clínicas são passos fundamentais para a evolução da medicina personalizada no combate ao câncer.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, Kelly Guerra de; FONSECA, Vanessa Medeiros da; CLAUDETTE, Maria M. C. **Fatores de risco para parto prematuro**. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 35, n. 6, p. 248-252, 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032013000600005>. Acesso em: 10 out. 2024.
- AUTOR DESCONHECIDO. **Câncer: uma revisão integrativa por estudantes de medicina**. ResearchGate, 2023. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/374572670_CANCER_UMA_REVISAO_INTEGRATIVA_POR_ESTUDANTES_DE_MEDICINA. Acesso em: 10 out. 2024.
- AUTOR DESCONHECIDO. **Marcadores tumorais para diagnóstico do câncer**. Faculdade Pernambucana de Saúde, 2024. Disponível em: <https://tcc.fps.edu.br/jspui/bitstream/fpsrepo/1439/1/Marcadores%20tumorais%20para%20diagn%C3%B3stico%20do%20c%C3%A2ncer.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.
- AUTOR DESCONHECIDO. **Marcadores tumorais**. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/temas-avancados/Marcadores_tumorais.pdf. Acesso em: 10 out. 2024.
- BRASILIAN JOURNALS EDITORA. *E-books – Brazilian Journals*. Disponível em: <https://brazilianjournals.com.br/assets/ebooks/123Ee1694mQ9FO1x47BaeqDL754B678Ef.pdf>. Acesso em: 10 out. 2024.
- CAPELOZZI, V.L. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. *J Pneumol*. v. 27, n. 6, p. 321-28, 2001;
- CARVALHO, José A.; WOOD, Charles H. Determinants of the duration of breast-feeding in the city of São Paulo, Brazil, 1984-1985. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 13, no. 5, p. 709-717, 1997. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X1997000500004>. Acesso em: 07 out. 2024.
- DUFFY MJ, VAN DALEN A, HAGLUND C, HANSSON L, HOLINSKI-FEDER E, KLAPDOR R *et al*. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer*. v. 43, n. 9, p.1348-60, 2007.
- INCA - INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2007.
- KOPROWSKI H, STEPLEWSKI Z, MITCHELL K, HERLYN M, HERLYN D, FUHRER P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic Cell Genet.*; v. 5, n. 6, p. 957-972, 1979
- OLIVEIRA, Mario César Barbosa de; SILVA, Raimundo; SANTOS, Josias F. *Perfil prognóstico de pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção curativa*. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões*, v. 37, n. 2, p. 100-106, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-69912010000200007>. Acesso em: 10 out. 2024.

ONCOGUIA. **Sobre o Câncer. Mitos e Verdades**. Disponível em: . Acesso em: 23 fev. 2013.

REIS, F.J.C. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. **Rev Bras Ginecol Obstet**. v. 27, n. 4, 222-227, 2005.

SANTOS, Sérgio Costa; SILVA, Maria Ferreira da. Perfil epidemiológico de pacientes oncológicos no Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, vol. 64, no. 2, p. 1798-1080, 2018. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/1798/1080>. Acesso em: 07 out. 2024.

SCHLINDWEIN, Adriana Andrade *et al*. Characteristics of children with gastrointestinal foreign body: experience of a tertiary hospital. **ABC Digestive Surgery**, vol. 36, no. 3, p. e1687, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abcd/a/NcmpDrvzxFxfK37wgcj67tJ/?lang=en>. Acesso em: 07 out. 2024.

SILVA, Rafael *et al*. **Mama Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento** ,<https://rsd.org/indice.php/rs/artigo/visualizar/419/34014>. Acesso em: 10 out. 2024

Silveira AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. **Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico**. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

SILVEIRA, A.S. **Câncer ginecológico**: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

ZUGAIB, Marcelo; FRANCISCO, Rossana P. V. *Avaliação ultrassonográfica do colo uterino e sua aplicabilidade na predição do parto pré-termo*. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, n. 4, p. 207-213, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0100-72032005000400010>. Acesso em: 10 out. 2024.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais (Revisão de Literatura). *Revista Brasileira de Cancerologia*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 377-388, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2001v47n4.2300>>. Acesso em: 25 out. 2024.