



Adriana Helena Sedrez
Farmacêutica Bioquímica
Especialista em Microbiologia Clínica pela PUC-PR
Coordenadora do setor de Hematologia Clínica, responsável pelo Atendimento ao Cliente e gerente de Recursos Humanos do Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich

MARCADORES TUMORAIS EM DESTAQUE

O Laboratório Verner Willrich busca promover continuamente rapidez no diagnóstico com qualidade e confiabilidade. Por isso, está oferecendo novos exames, realizados no próprio laboratório, conferindo agilidade e segurança aos clientes. Neste artigo iremos falar sobre os principais marcadores tumorais.

O que são os marcadores tumorais?

São substâncias encontradas no sangue, urina ou tecidos de pessoas com certos tipos de câncer. Eles são produzidos pelo próprio tumor ou pelo organismo como resposta à presença do câncer.

Idealmente, um marcador tumoral deveria elevar-se no sangue somente em pacientes com tumores malignos, e não deveriam elevar-se em indivíduos saudáveis com doenças inflamatórias ou infecciosas. Ainda, um marcador tumoral deveria aumentar no estágio inicial da doença, permitindo a detecção do tumor e a implantação da terapia adequada. Embora nenhum marcador tumoral descrito até hoje reúna todas essas características, progressos científicos têm sido contínuos.

Todos os produtos de células circulantes, incluindo DNA/RNA, proteínas (enzimas, proteínas séricas, metabólitos, receptores, proteínas carcinoembrionárias, oncoproteínas e proteínas codificadas por genes supressores) e as próprias células tumorais podem ser usados como marcadores tumorais se associados com eventos associados à formação ou crescimento do tumor.

As concentrações de marcadores tumorais séricos são determinados pela proliferação do tumor, volume, atividade proteolítica e liberação de células tumorais. A consolidação da automação para testes laboratoriais facilitou a análise de uma larga variedade de analitos com o mesmo grau de precisão, sensibilidade e exatidão. Essa sensibilidade aumentada dos ensaios analíticos fez os testes sorológicos laboratoriais muito superiores a outras avaliações clínicas baseadas em métodos físicos.

O valor clínico de qualquer marcador tumoral dependerá de sua sensibilidade, especificidade, bem como de sua aplicação clínica.



Quais as Aplicações Clínicas dos Marcadores Tumorais?

- ✓ Triagem (grupos de alto risco de desenvolver o câncer)
- ✓ Diagnóstico diferencial (entre patologia benigna e maligna)
- ✓ Localização do Tumor
- ✓ Estadiamento Clínico Tumoral
- ✓ Avaliação de prognóstico
- ✓ Detecção de Recidivas (reaparecimento do tumor)
- ✓ Monitoramento da Terapia

Monitoramento da Terapia do Câncer

A volta do marcador tumoral a níveis normais indica a completa remoção ou remissão do tumor com o tratamento.

Uma queda inicial dos níveis do marcador tumoral com subsequente aumento indica tumor residual ou metástase.

Um aumento dos níveis do marcador tumoral após período de normalização indica recorrência da doença que pode ser detectada de 2 a 48 meses antes do aparecimento dos sintomas clínicos.

Classificação dos Marcadores Tumorais

Podem ser vários tipos de moléculas, entre elas:

- ✓ Antígenos Oncofetais
- ✓ Proteínas de Superfície Celular
- ✓ Enzimas e Isoenzimas
- ✓ Hormônios e seus receptores
- ✓ Glicoproteínas e Mucinas
- ✓ Marcadores Nucleares
- ✓ Ou ainda Alterações Genéticas

Marcadores Tumorais do Câncer de Próstata

PSA - Antígeno Prostático Específico 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. É o marcador tumoral de maior utilidade clínica desenvolvido até hoje. Costuma-se dividir o tratamento do câncer de próstata em duas eras: a era pré-PSA e a era pós-PSA, tal a mudança provocada pela sua adoção no diagnóstico e no tratamento desta neoplasia.

Os valores de do PSA podem estar aumentados também nos seguintes casos: prostatite, infecção urinária e manipulações da próstata: relações sexuais e exercícios por até 2 dias, sondagem uretral e toque retal: por até 3 dias, ultra-som transretal até 7 dias, colonoscopia até 15 dias e biópsia de próstata por até 30 dias.

Marcadores Tumorais do câncer de Testículo

B-HCG - Gonadotrofina Coriônica Humana é um hormônio que é utilizado como marcador tumoral para o câncer testicular em homens. Durante o tratamento, testes seriados de B-HCG são utilizados para medir a resposta ao tratamento.



AFP -alfa-fetoproteína é uma proteína produzida pelo bebê em sua vida intrauterina (feto). Algumas células cancerígenas, incluindo células de câncer de fígado, poderão retomar sua forma prévia fetal e começar a produzir a alfa-fetoproteína novamente. Altos níveis de alfa-fetoproteína são comuns em câncer de testículo. Testes seriados de AFP são utilizados para medir a resposta do tratamento.

Marcadores Tumorais do Câncer de Mama

CA-15-3 - ANTÍGENO DO CÂNCER 15-3

É o marcador tumoral por excelência do Câncer de Mama. O valor de referência é de 30 U/mL

CEA- ANTÍGENO CARCINOEMBRIOGÊNICO

Embora o CEA (antígeno carcinoembrionário) tenha sido um dos primeiros marcadores tumorais descobertos, esse não é geralmente utilizado em câncer de mama. Muitas vezes, um aumento dos níveis de CEA pode sugerir que o tratamento atual não está funcionando.

MCA - Antígeno Mucinóide Associado ao Carcinoma é também utilizado como marcador tumoral para o câncer de mama. Tem boa correlação com o CA 15-3, sendo útil na avaliação prognóstica e controle terapêutico.

BRCA 1 e BRCA 2

São marcadores genéticos de pré-disposição ao câncer de mama, mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 têm em risco de aproximadamente 56 a 87% de desenvolver câncer de mama e um risco aumentado para câncer de ovário (16 a 44%) até os 70 anos de idade. No caso do câncer de ovário, o risco está quase restrito às mutações do gene BRCA 1.

Além do risco elevado, mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 determinam ocorrência de câncer em idades precoces.

Estudos indicam que a média de idades para o diagnóstico de câncer de mama em portadoras de mutação do gene BRCA 1 situa-se abaixo dos 45 anos de idade.

Mutações nestes genes aumentam o risco de outras neoplasias. As mutações no gene BRCA 1 predispõem ao risco 3 vezes maior de câncer de próstata e risco 4 vezes maior ao câncer de colorretal em comparação com risco médio global. Mutações no gene BRCA 2, predispõem ao câncer de mama em homens e acredita-se também estarem associadas ao câncer de pâncreas.

Para os portadores de mutação nos genes BRCA 1 ou BRCA 2 que não apresentam câncer de mama ou ovário não significam certeza do surgimento do câncer, porém indicam uma probabilidade aumentada para o desenvolvimento do mesmo em relação a população em geral.

Marcadores Tumorais do Câncer de Ovário

CA-125 ANTÍGENO DO CÂNCER 125

O CA 125 é uma proteína produzida pelas células ovarianas. É um marcador tumoral largamente utilizado em câncer de ovário, sendo também útil para câncer de endométrio e endometriose.

Valor de Referência: <35 U/mL, podendo ser considerado 65 U/mL quando o objetivo é especificidade para carcinoma ovariano.



Marcadores Tumorais para Câncer do Trato Gastrointestinal - estômago, pâncreas, fígado e colo/reto.

CA-19-9 ANTÍGENO DO CÂNCER 19-9

É indicado como marcador tumoral do trato gastrointestinal: em câncer de pâncreas e trato biliar como primeira escolha e no colorretal como segunda escolha.

Valor de Referência: < 37 U/mL na população normal.

CEA ANTÍGENO CARCINOEMBRIOGÊNICO

Sua principal aplicação é monitorar a terapêutica em câncer colo - retal, mas associados a outros marcadores auxilia no diagnóstico, acompanhamento terapêutico e prognóstico de outros tumores: câncer de mama, câncer de ovário, câncer de pulmão, câncer de estômago, câncer uterino, câncer de tireóide.

Valores de Referência: na população normal, 95% dos indivíduos apresentam uma concentração sérica de CEA de até 3,4 ng/mL. Em fumantes o limite tolerável atinge até 4,3 ng/mL. Aumentos não Específicos do CEA: fumo CEA positivo em 4,5% dos casos, cirrose, insuficiência renal crônica, patologias pulmonares.

AFP ALFA FETO PROTEÍNA

Normalmente, a AFP (alfa-fetoproteína) é uma proteína produzida apenas pelo bebê em sua vida intrauterina. Algumas células cancerígenas, incluindo células de câncer de fígado, poderão retornar sua forma prévia fetal e começar a produzir a alfa-fetoproteína novamente. Testes seriados de alfa-fetoproteína são utilizados para medir o quanto bem um tratamento para câncer de fígado está indo.

Indicações Clínicas: no hepatocarcinoma serve de triagem de câncer em pacientes cirróticos.

⇒ Fique atento aos aumentos não específicos da alfa-fetoproteína: hepatite aguda, hepatite crônica, cirrose, gravidez, outros carcinomas metastáticos.

CA 72-4

Carcinoma gástrico

Marcadores Tumorais do Câncer de Pulmão

CEA

Pessoas com câncer de pulmão de células não-pequenas tendem a ter níveis altos de CEA (antígeno carcinoembrionário). Algumas vezes são feitos testes seriados de CEA para monitorar o tratamento.

ENE ou NSE (enrolase neurônio-específica) é um marcador tumoral encontrado no câncer de pulmão de pequenas células. É utilizado para monitorar a eficácia do tratamento. A ENE poderá ajudar a detectar se o câncer espalhou e se a doença retornou, antes mesmo de a pessoa apresentar sintomas ou antes de as alterações aparecerem em outros exames.

Prolactina

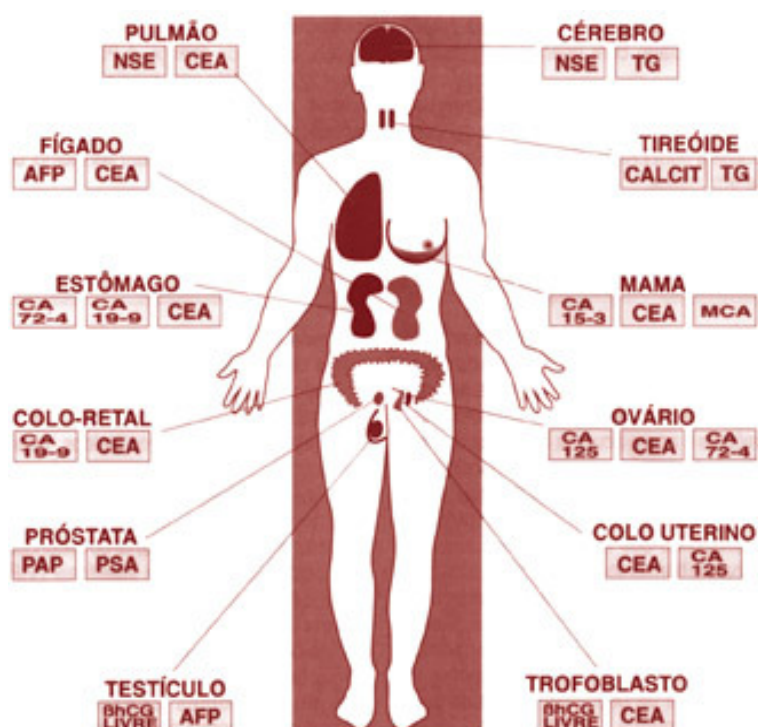
Marcador de carcinoma broncogênico



Recomendações para solicitar testes laboratoriais de marcadores tumorais

- ✓ Não se baseie no resultado de um único teste.
- ✓ Quando solicitar testes seriados, esteja certo de solicitar sempre no mesmo laboratório, através da mesma metodologia em todas as dosagens.
- ✓ Esteja certo de que o marcador tumoral selecionado para monitorar a recorrência estava elevado no paciente antes da cirurgia.
- ✓ Considere a meia-vida do marcador tumoral quando interpretar o resultado do teste laboratorial.
- ✓ Considere como o marcador tumoral é removido ou metabolizado pela circulação sanguínea.
- ✓ Considere solicitar múltiplos marcadores para aumentar a sensibilidade ou a especificidade para o diagnóstico.
- ✓ Esteja alerta para a presença de marcadores tumorais ectópicos.

Os marcadores tumorais CEA, CA125, CA 15-3, Alfafetoproteína, PSA total e livre, B-HCG são realizados diariamente na rotina do Laboratório de Análises Clínicas Verner Willrich. Em virtude disso, nossos clientes podem ter seus resultados prontos no mesmo dia. Todos estes exames utilizam-se da metodologia de Eletroquimioluminescência (Elecys 2010 - Roche Diagnóstica). A Eletroquimioluminescência permite um ganho de sensibilidade e amplitude na faixa de medição. O uso de micropartículas também aumenta a eficiência dos métodos imunológicos, devido à maior área disponível para a captura dos imunocomplexos. Em consequência disso, temos um aumento de sensibilidade, detectando casos de concentrações baixíssimas.





Valores de Referência de Marcadores Tumorais

Metodologia: Eletroquimioluminescência

Teste	Valor de Referência	Observações
Alfafetoproteína	Até 7,0 ng/mL em indivíduos saudáveis	Intervalo de Confiança de 95%
	Valor mediano de AFP nas semanas de gestação 14 ^a : 27,9 ng/mL 15 ^a : 30,9 ng/mL 16 ^a : 36,1 ng/mL 17 ^a : 40,4 ng/mL 18 ^a : 48,3 ng/mL 19 ^a : 54,8 ng/mL	
CA 125	Até 35 U/mL.	Intervalo de Confiança de 95%. Achados > 35 U/mL indicam que a doença ainda está presente.
CA 15-3	Até 25 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CA 19-9	Até 27 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CA 72-4	Até 6,9 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CEA	Até 3,4 ng/mL não fumantes Até 4,3 ng/mL fumantes	Intervalo de Confiança de 95%.
NSE	Até 16,3 ng/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
PSA total	VR usual: até 4,0 ng/mL 40 a 49 anos: 0,0 a 2,5 ng/mL 50 a 59 anos: 0,0 a 3,5 ng/mL 60 a 69 anos: 0,0 a 4,5 ng/mL 70 a 79 anos: 0,0 a 6,5 ng/mL	O ajuste do valor de referência por faixa etária aumenta a especificidade do teste.
Velocidade de aumento do PSA	É a taxa de incremento do PSA com o tempo. O acompanhamento de pacientes com dosagens anuais de PSA mostram que em indivíduos saudáveis, a taxa de aumento do PSA é menor que 0,75 ng/mL/ano, e pacientes com taxas maiores apresentam alto risco para câncer de próstata.	
PSA livre	A relação (PSA livre X 100): PSA total aprovada pelo FDA, pode diferenciar a doença benigna da maligna. Se a razão > 23 %, seriam portadores de HPB Se < 8 % teriam chances elevadas de Câncer.	
BHCG	Resultados ≤ 1 mUI/mL foram obtidos em 181 mulheres não gestantes , em período pré-menopausa, para intervalo de confiança (IC) de 97,5%. O limite superior de referência é de 5,3 mUI/mL quando o IC é de 95%. Resultados ≤ 7 mUI/mL foram obtidos em 143 mulheres em pós-menopausa , para IC de 97,5%. O limite superior de referência é de 8,3 mUI/mL quando o IC é de 95%. Resultados < 2 mUI/mL foram obtidos em 290 homens para IC de 97,5%. O limite superior de referência é de 2,6 mUI/mL quando o IC é de 95%.	

Fonte: Roche Diagnostics, Alemanha, 2007.