

Marcadores tumorais

Tumour markers

Ana Maria Magro*, Rui San Bento**

Resumo

A procura de estigmas de cancro, que possam permitir uma intervenção diagnóstica e terapêutica o mais precoce possível, é uma preocupação cada vez mais constante de todos os médicos. Neste sentido e em determinados contextos clínicos, os marcadores tumorais poderão ser uma ajuda preciosa.

Numa breve revisão sobre o tema, os autores apresentam definição e classificação práticas dos marcadores tumorais, dando maior relevância aos marcadores serológicos por serem os de mais fácil acesso. E, atendendo às limitações dos mesmos, refere-se o interesse dos marcadores na prática clínica.

Palavras chave: tumores, marcadores tumorais, diagnóstico em Oncologia

Abstract

The search for early signs of cancer allowing the rapid therapeutic and diagnostic intervention, is the main concern of all clinicians. As such, tumour markers can be a precious help.

In a short revision concerning this theme, the authors present a practical definition and classification of tumour markers, giving more importance to serological markers, as these are more easily obtained. Despite their limitations, the use of these markers in clinical practice is referred to in this work.

Key words: cancer, tumour markers, oncology diagnosis

Introdução

A dosagem dos marcadores tumorais constitui, sem dúvida, um dos principais avanços da Oncologia nos últimos anos, mas a procura de estigmas de cancro facilmente identificáveis não é recente.

Já em 1846, um médico inglês observou na urina um precipitado que relacionou com a doença hoje conhecida como mieloma múltiplo e que o celebrou, deixando o nome à proteinúria. Apesar de um século ter passado

até se saber que esta se compunha de cadeias leves de imunoglobulinas, a proteinúria de Bence Jones continua a associar-se àquela afecção.

No nosso século e mais precisamente a partir de 1928, com Brown e o seu conceito de hormonas ectópicas produzidas pelos tumores, até aos nossos dias, existe toda uma história de investigação na procura de “substâncias”, produzidas ou induzidas pela célula neoplásica, capazes de reflectir a actividade e o crescimento da mesma, permitindo ou possibilitando conhecer a presença e evolução de um tumor maligno e até mesmo a sua resposta terapêutica.

No Quadro I estão referidos alguns dos acontecimentos mais relevantes da história dos marcadores tumorais.

Hoje, quando se evocam marcadores tumorais, pensa-se em hormonas, enzimas, imunoglobulinas, proteínas oncofetais e antigénios associados a tumores, substâncias a que neste trabalho se fará referência.

Definição e classificação dos marcadores tumorais

O termo “marcador tumoral” aplica-se a qualquer substância de carácter bioquímico, produzida ou induzida pela célula neoplásica, que possa reflectir o seu crescimento, a sua actividade, permitindo conhecer a presença, evolução ou resposta terapêutica de um tumor maligno¹. Assim, qualquer parâmetro bioquímico que reflecta aspectos metabólicos relacionados com a actividade e capacidade duplicativa do tumor pode ser considerado como marcador tumoral².

Esta definição leva à grande diversidade dos marcadores existentes, pelo que poder-se-á dizer que os marcadores tumorais são moléculas produzidas pelas células neoplásicas e que podem ser encontradas, quer no próprio tumor (antigénios de superfície), quer no sangue, urina ou outros líquidos orgânicos³.

Para definir a utilidade de cada uma dessas substâncias será necessário pensar nela como marcador ideal: que esperar de um marcador ideal^{3,4}? Que ele seja sensível ao ponto de estar elevado na quase totalidade dos doentes; que seja específico ao ponto de estar constantemente normal nas pessoas que não apresentam cancro; que a sua taxa plasmática seja proporcional à massa tumoral, permitindo, assim, além de fácil acesso, uma apreciação dinâmica da evolução do tumor.

Implícito nesta definição fica logo que um antigénio tumoral de superfície ou marcador tumoral de superfície da célula apenas presente a nível tecidual não poderá ser um bom marcador a utilizar no diagnóstico precoce. No entanto, são eles que, graças às técnicas de radio-imunologia, permitem detectar a origem desconhecida de um tumor quando estamos em presença de metástases e o tumor primário permanece oculto⁵.

*Interna do Internato Complementar de Medicina Interna

**Consultor Hospitalar de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Hospital de Ponta Delgada

Recebido para publicação a 21.12.96

Quadro I

Algumas datas históricas na procura de marcadores tumorais

Year	Author(s)	Contribution
1845	Bence-Jones	Bence-Jones protein
1928	Brown	Ectopic hormone syndrome
1930	Zondek	Human chorionic gonadotrophin(HCG)
1932	Cushing	Adrenocorticotropin (ACTH)
1933	Gutmann & Gutmann	Prostatic acid phosphatase
1949	Oh-Uti	Deletion of blood group antigens
1959	Markert	Isoenzymes
1959	Berson & Yalow	Radioimmunoassay
1960	Newell	Philadelphia chromosome
1963	Abelev	Alphafetoprotein (AFP)
1965	Gold & Freeman	Carcinoembryonic antigen (CEA)
1969	Hubner & Todaro	Oncogenes
1975	Kohler & Milstein	Monoclonal antibodies
1980	Multiple Workers	Oncogene probes and transfection
1981	Yunis	Fragile sites
1981	Bast	CA125 in ovarian cancer

In: "Serological Tumor Markers" – An Introduction

Podem, pois, classificar-se os marcadores tumorais em dois grandes grupos⁶. (Quadro II e III): marcadores tumorais na superfície da célula e marcadores da célula tumoral no soro.

Estes representam os dois grandes grupos de marcadores referidos, relacionando ao mesmo tempo cada marcador com o tipo de tumor que, geralmente, é responsável pela sua existência ou pela sua elevação, respectivamente na célula e no soro.

Muitas outras classificações se encontram, mas todas elas parecem ter mais interesse didático ou académico do que prático, já que, de um ponto de vista prático e tendo presente a definição de marca-

Abreviaturas: Ig = imunoglobulina; TcR = redistribuição do gene do receptor da célula T; FAL = fosfatase do leucócito; β -hCG = subunidade beta da gonadotropina coriônica humana; AFP = α -fetoproteína; ACE = antígeno carcinoembrionário; HMFG = globulina da gordura do leite humano; RE = receptor de estrogénio; RP = receptor progesterona; FCE = receptor do factor de crescimento epidérmico; MACN = molécula de adesão da célula neural; CK-BB = isoenzima BB da creatinoquinase; EEN = enolase específica do neurónio; CRP = péptido libertador de gastrina (bombesina); PSA = antígeno específico da próstata; FAP = fostatase ácida prostática.

In: *Tratado de Medicina Interna* – "Cecil"

dor ideal, parece mais importante classificar os marcadores dividindo-os em 3 grupos⁴.

1 - Marcador tumoral de alta especificidade e sensibilidade

Incluem-se neste grupo os marcadores que, embora se possam detectar no soro em condições normais ou em situações fisiológicas, mostram diferenças nítidas na sua concentração sérica perante a existência de um determinado tumor maligno e na quase totalidade dos doentes que o apresentam. Deles são exemplo⁷:

- β HCG (β hormona-gonadotrofina coriônica)

Quadro II

Marcadores tumorais na superfície da célula

Tipo de tumor	Antígenos característicos na superfície da célula
Linfomas	
células B	
baixa malignidade	Ig idiopática CD5, CD20-22, panleucocitária (CD45, T200, LCA)
malignidade intermediária/alta	Ig idiopática, CD20-22, panleucocitária (CD45, T200, LCA)
Célula T	
micose fungóide/síndrome de Sézary	TCR+, CD3+, CD4+, CD25-, CD7-
linfoma de células T periféricas	TCR+, CD4+, CD8-, CD3+, CD7
linfomas/leucemia de células T do adulto	TCR+, CD25+, CD4+, CD8-, HTLV-1+
linfoma linfoblástico	TCR+, Tdt, CD2, CD7
Doença de Hodgkin	Ki-1 (CD30), Leu M1 (CD15)
Leucemias	
leucemia linfoblástica aguda (LLA)	
comum (80%)	Restribuições do gene Ig, Calla (CD10)
célula T (15%)	CD7, CD2, TCR, Tdt
célula B (5%)	Ig de superfície, CD20-22
Leucemia não linfocítica aguda (LLNA)	Antígenos mielóides (My) e monocitários (Mo)
Leucemia linfocítica crónica (LLC)	
célula B (98%)	Ig de superfície, CD20-22, CD5
célula T (2%)	CD2, 2, 5(CD4+ 8- ou Cd4- 8+), TCR
Leucemia mielógena crónica (LCM)	LAP, B12, BCR/Ab1
Mieloma	Ig citoplasmática, beta 2-microglobulina, PCA-1
Carcinoma	
Cancros do pulmão	
não pequenas células	ACE, CA125, CA19-9, grupo sanguíneo, HMFG
pequenas células	MACN, CKBB, EEN, GRP, cromogranina
Cancro da mama	RE, RP, receptores do FCE, catepsina, oncogene Her-2/neu
Cancros gastrintestinais	ACE, HMFG, outras mucinas, antígenos do grupo sanguíneo
Cancro testicular	β -hCG, AFP
Melanoma maligno	GD2, GD3, S100
Hepatoma	AFP
Sarcomas	Desmina, vimentina
Astrocitomas	Proteínas fibrilares gliais
Cancro da tireóide	
folicular/papilífero	Tiroglobulinas T3, T4
medular	Calcitonina, cromogranina, histaminase
Cancro da próstata	PSA, PAP, EEn, HMFG
Cancro do ovário	CA125, CA19-9
Feocromocitoma	Calcitonina, cromogranina

Quadro III

Marcadores da célula tumoral no soro	
Marcador	Tipos de Tumor
Hormonas Subunidade beta da gonadotropina coriônica AVP, ACTH Calcitonina	Cancros testiculares, coriocarcinomas Mola hidatiforme Pulmonar de pequenas células; tumores APUD Carcinoma medular da tireóide pulmonar de pequenas células e tumores APUD Cancro pulmonar de pequenas células
Péptido libertador de gastrina (bombesina) Lactogénio placentário Proteínas oncofetais alfa-fetoproteína Antigénio carcinoembrionário (ACE) Enzimas L-dopa descarboxilase Creatinafosfoquinase (BB) Enolase neurónico-específica Fosfatase ácida (específica da próstata) Fosfatase alcalina placentária Lisozima Galactosiltransferase sérica Desidrogenase láctica (LDH) Antigénios tumorais segregados CA 125 CA19-9 Antigénio específico da próstata Outros glicoesfingolípídeos β2-microglobulina Vários Proteínas que se ligam à vitamina B2 Imunoglobulina Poliaminas Cromogranina A	Tumores trofoblásticos, vários carcinomas Hepatoma, cancros testiculares Cancros do trato gastrointestinal da mama, do pulmão, do ovário Cancro pulmonar de pequenas células Cancro da próstata, cancro pulmonar de pequenas células Cancro da próstata, cancro pulmonar de pequenas células, outros Cancro de próstata Cancros do útero, ovários, mama, pulmão Leucemia não linfática aguda (tipos mielomonocítico e monocítico) Carcinomas gastrintestinais, cancros da mama e da próstata Linfomas, sarcoma de Ewing, vários carcinomas Cancro do ovário, outros cancros epiteliais Vários carcinomas Cancro da próstata Vários carcinomas Mieloma múltiplo Leucemia mielógena aguda ou crónica, doença mieloproliferativa Doenças linfoproliferativas da célula B Vários carcinomas Cancro pulmonar de pequenas células, feocromocitoma

in: Tratado de Medicina Interna – “Cecil”

• calcitonina (presente nos indivíduos sãos, mas com níveis muito superiores nos que apresentam carcinoma medular da tireóide).

2- Marcador tumoral de especificidade intermédia

Também com menor sensibilidade, detecta-se em todos os doentes com determinado tipo de tumor e está presente em algumas situações de patologia benigna, sendo a diferença entre patologia benigna e neoplásica feita, de um modo geral, quantitativamente e de forma evolutiva, com avaliações em tempos diferentes da doença. Este grupo inclui a maioria dos marcadores conhecidos, dos quais se citam como exemplo:

- CEA (antigénio carcino-embriónico)⁷
- CA 125 (antigénio carbo-hidrato 125)⁸
- fosfatase ácida prostática⁹
- antigénio prostático específico (PSA)⁹

3- Marcador tumoral de baixa especificidade

Neste grupo se incluem as substâncias que normalmente não são específicas, pois a maior parte delas também se encontra em doenças não neoplásicas e, por vezes, em concentrações séricas muito elevadas. No en-

tanto, têm interesse para acompanhar a evolução de tumores já conhecidos, permitindo mesmo, por vezes, reconhecer o aparecimento de metástases num determinado tecido. Como exemplos⁶ deste grupo, temos:

- fosfatase alcalina (fosfohexose-isomerase)
- gama-glutamil transferase (gama GT)
- desidrogenase láctica (LDH)

Interesse dos marcadores tumorais na prática clínica

Apesar das sucessivas investigações sobre marcadores tumorais, ainda não se dispõe de um marcador ideal cuja presença, uma vez detectada, pudesse, por si só, determinar a existência de neoplasia.

Na prática clínica, por maior facilidade de acesso e na sequência da 3ª condição de marcador ideal, os marcadores tumorais mais usados são os marcadores tumorais de-

tectáveis no soro e produzidos pelo tumor, quer sejam proteínas embrionárias (antigénios oncofetais e proteínas placentárias), quer sejam produtos de células diferenciadas (hormonas, enzimas, imunoglobulinas monoclonais, antigénios tumorais segregados).

Infelizmente, a maioria destes não são específicos de cancro nem de um tipo de neoplasia particular. Contudo, as suas determinações no soro poderão ser potencialmente úteis para^{2,7}:

- 1 - rastreio e diagnóstico precoce em grupos de alto risco
- 2 - diagnóstico de tumor primário
- 3 - avaliação do volume tumoral e do prognóstico
- 4 - avaliação de resposta à terapêutica
- 5 - avaliação ou detecção precoce de recidivas.

Sem entrar em análises muito exaustivas, debruçemo-nos um pouco sobre cada um destes itens:

1 - Rastreio e diagnóstico precoce em grupos de alto risco

Existem tumores malignos com elevada incidência num determinado tipo de indivíduos que se podem considerar como de alto risco para apresentar esse tipo de neoplasia. Como exemplo, temos o carcinoma medular da tireóide, com elevada frequência em familiares de doentes com este tipo

de tumor. Este dado e o conhecimento de um marcador de elevada especificidade como é a calcitonina criam a situação ideal para o diagnóstico precoce³.

Também a β HCG, cuja presença no soro em homens e mulheres não grávidas é indicativa de cancro, permite conhecer precocemente os doentes com tumores germinativos do testículo e trofoblásticos, respectivamente⁷.

Doentes com cirrose são um grupo de elevado risco para o cancro primitivo do fígado, sendo neste caso a alfa-fetoproteína de grande ajuda no diagnóstico precoce, já que, sendo uma proteína oncofetal, os seus níveis séricos negativam-se após o nascimento em condições normais. Se num indivíduo com cirrose forem efectuadas determinações seriadas de alfa-fetoproteína, quando se detectarem aumentos sucessivos da mesma que excedam os 50 mg/dl deve suspeitar-se de cancro primitivo do fígado¹.

CEA é outra proteína oncofetal que também pode ser útil no diagnóstico precoce se, junto com os níveis elevados, pensarmos na clínica que o doente apresenta e os relacionarmos⁶.

O rastreio do cancro do ovário, um tumor geralmente assintomático até que se encontre largamente disseminado, pode ser vantajoso, sobretudo se o doseamento do CA 125 for usado com a ecografia pélvica⁸.

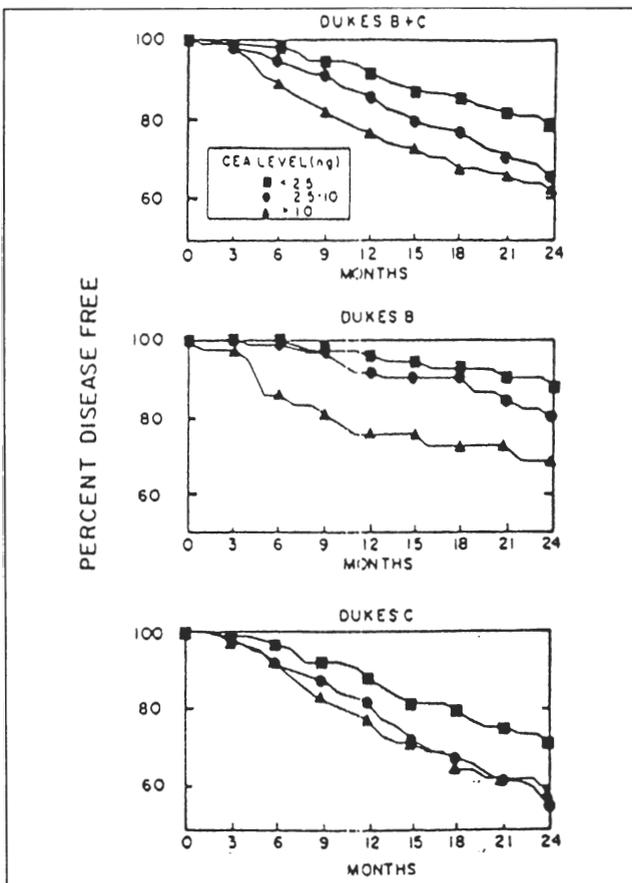


Figura 1

Quadro IV

Utilização dos marcadores tumorais nalgumas neoplasias			
Órgão	Marcadores Tumorais		
Estômago	CA 19-9 5HT	CEA 5HIA	TPA 5HPT
Fígado	AFP FA	CEA LDH	CA 19-9 GAMA-GT
Pâncreas	CA 19-9 GASTRINA	CA 50 INSULINA	ELASTASE VIP
Cólon e Recto	CEA	CA 19-9	
Tiroidea	CALCITONINA (+pentagastrina) CEA TIROGLOBULINA		
Ovário	CA 125 (adenocarcinoma) CEA (T. mucinosos) AFP HGC (teratomas)		
Mama	CA 15-3	CEA RECEPTORES ESTROGÉNIO/ /PROGESTERONA	

Quadro V

Prevalência de valores elevados de CEA por estadio, em doentes com carcinoma da mama ⁽¹⁰⁾		
Estadio (TNM)	Doentes com CEA elevado %	Limites das séries em percentagem
I	9	0 — 15
II	23	0 — 43
III	46	31 — 64
IV	58	29 — 100

in: "O Médico": Os Marcadores Tumorais

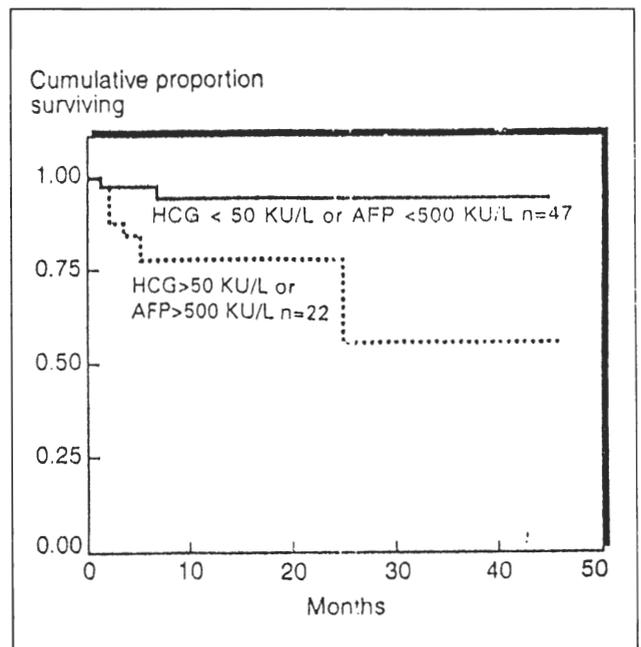


Figura 2

Quadro VI

Avaliação de CEA nos tumores malignos não colo-rectais	
Órgão	Porcentagem
Pulmão	52-77
Pâncreas	61-68
Estômago	40-60
Fígado	40-60
Tracto biliar	80
Tiróide	50-70
Colo útero	42-50
Endométrio	27
Ovário	35
Mama	30-50

in: Medical Oncology

Quadro VII

Concentração sérica de alfa-fetoproteína em doentes com tumores malignos		
Diagnóstico	Número de casos incluídos	Porcentagens com valores acima de 40ng/ml
Carcinoma hepatocelular	130	72
Teratocarcinoma testicular	101	75
Carcinoma pâncreas	44	23
Carcinoma gástrico	91	18
Carcinoma do cólon	193	5
Carcinoma brônquico	150	7
Carcinoma da mama	55	0

O conhecimento da fosfatase ácida prostática, específica do neo da próstata, faz desta enzima um bom meio de diagnóstico para a detecção de um tumor prostático oculto, muito útil se nos recordarmos que a incidência de cancro da próstata tem vindo a aumentar. No entanto, dado que taxas elevadas só se encontram em estados avançados, o diagnóstico precoce só tem validade na presença de um toque rectal suspeito⁹.

2-Diagnóstico do tumor primário

Só os marcadores descritos como muito específicos podem ser aplicados com este fim; todos os outros, embora possam ser de utilidade diagnóstica, num doente com sinais suspeitos de ter um tumor, a subida de um marcador tumoral apoia a possibilidade da sua existência¹⁰.

Na verdade, na maioria das situações o marcador tumoral em circulação é usado para diagnóstico em con-

junto com a clínica, os sinais imagiológicos, a biópsia tissular e mesmo outros resultados laboratoriais⁴. Vejamos alguns exemplos:

doente com rectorragias, anemia, sangue oculto nas fezes e níveis séricos de CEA elevados — tem grande probabilidade de sofrer de cancro colo-rectal⁴;

rapaz com tumefacção testicular e níveis elevados de α -fetoproteína e β HCG — é provável a existência de um tumor maligno testicular não seminal⁷;

detecção do cancro da próstata: o toque rectal, a ultrassonografia transrectal e o achado de níveis séricos elevados de antigénio prostático específico (PSA) têm valor diagnóstico importante⁹;

níveis elevados de α -fetoproteína são encontrados em 70 a 95% dos hepatomas⁶;

doente com tumor pulmonar e presença de concentrações séricas elevadas de enolase neuro-específica, sugere carcinoma indiferenciado de pequenas células; já se a elevação for de CA 125 indicará carcinoma indiferenciado de grandes células².

Sempre num contexto de sintomas e sinais clínicos, apresentam-se no Quadro IV alguns dos marcadores tumorais mais usados na prática clínica como auxiliares de diagnóstico em algumas neoplasias mais comuns.

O doseamento dos marcadores pode ainda ter valor no diagnóstico de algumas neoplasias desconhecidas. Encontramos, algumas vezes, doentes em que se suspeita de tumor maligno, quer por apresentarem síndrome paraneoplásico, quer pelo aparecimento de metástases sem que se tenha detectado o tumor primitivo. Nestes doentes, muitas vezes com tumor avançado, o estudo dos marcadores pode ser útil na orientação diagnóstica. Assim, por exemplo, num doente com metástases ósseas condensantes, o aparecimento de níveis elevados de PSA e/ou fosfatase ácida específica sugere a existência de um carcinoma da próstata⁹.

3-Avaliação do volume tumoral e do prognóstico

As características tumorais, celulares ou de extensão associadas à sobrevivência que a história natural dos tumores permitiu conhecer, constituem parâmetros para o conhecimento do risco dos doentes e são chamados factores de prognóstico. Estes têm interesse não só para conhecer possibilidades de sobrevivência do doente como também para decidir a administração de tratamentos complementares da cirurgia orientados para a destruição das micrometástases à distância.

De entre eles, realçam-se como mais comumente usados:

a classificação TNM

o grau de diferenciação da neoplasia

o tipo histológico
o grau de infiltração linfóide

Ao apreciá-los associados à presença de marcadores tumorais no soro serão importantes o número de células tumorais e a vascularização, sendo ainda lógico supor uma maior síntese de marcador tumoral numa maior massa tumoral (maior nº. de células), do mesmo modo que uma maior extensão por maior vascularização permitiria maior acesso à circulação, possibilitando no soro maiores níveis de marcadores tumorais.

Não será, pois, estranho encontrar maiores concentrações e percentagens de positividade dos marcadores tumorais em estadios mais avançados.

Assim, por exemplo:

CEA no carcinoma colo-rectal, de acordo com a classificação de Dukes, encontra-se elevado¹ (sup. a 10 ng/l) no Dukes A, 0%; Dukes B, 20-25%; Dukes C, 30-35% (ou 60% segundo outros estudos); Dukes D, 80-90%, estando ainda o prognóstico relacionado não só com o estágio de Dukes, como também com a taxa de positividade do marcador, como se deprende da Fig. 1, onde se comparam Dukes B e C².

No carcinoma da mama, a CEA e a elevação dos níveis séricos do mesmo associam-se à existência de invasão ganglionar; no Quadro V pode ver-se a prevalência de valores de CEA superiores a 10 ng/l calculada para cada estadio em doentes com neo da mama³. A maioria dos marcadores comporta-se de modo similar nos diferentes tumores.

Outro exemplo é o uso do PSA na avaliação tumoral do cancro da próstata⁴: se PSA > 10 ng/ml, é provável a existência de cancro da próstata; se PSA > 40 ng/ml, é possível haver nódulos linfáticos metastizados; se PSA > 100 ng/ml, as metástases ósseas existirão certamente.

Também o nível da HCG, cuja medição tem sido usada no diagnóstico e vigilância do tratamento dos tumores trofoblásticos e alguns germinativos do testículo, pode ter importância prognóstica. Na Fig. 2 apresenta-se um gráfico que relaciona os níveis séricos de HCG e α -fetoproteína (AFP) com o prognóstico do teratoma testicular.

4 - Avaliação da resposta à terapêutica

É possível, com a determinação seriada dos níveis séricos dos marcadores tumorais, avaliar a resposta de um tumor à terapêutica inicialmente instituída, havendo mesmo quem afirme que é o capítulo em que os marcadores tumorais são mais importantes e apresentam os melhores resultados.

É o que acontece, por exemplo, com a proteína onco-

Quadro VIII

Grupo	Número total de indivíduos testados	n(%)	
		Concentração sérica >350/ml	>650/ml
Controlo sem doença	888	9 (1.0)	2 (0.2)
-homens	537	4 (0.7)	2 (0.4)
-mulheres	351	5 (1.4)	0 (0.0)
Com doenças benignas	143	9 (6.3)	3 (2.1)
Com cancro não ginecológico	200	57 (28.5)	44 (22.0)
-pancreático	29	17 (58.6)	13 (44.8)
-pulmonar	25	8 (32.0)	6 (24.0)
-mama	25	3 (12.0)	2 (8.0)
-colo-rectal	71	16 (22.5)	12 (16.9)
-gastrintestinais	30	8 (26.7)	6 (20.0)
Com carcinoma do ovário	101	83 (82.2)	75 (74.3)

In: Medical Oncology

fetal (CEA), marcador tumoral de inúmeros cancros humanos, mas cujos níveis séricos também podem aumentar em inúmeras doenças inflamatórias do tubo digestivo. A frequência com que o nível de CEA está elevado e o valor atingido dependem da extensão da doença, do grau de diferenciação (> diferenciação > produção) e da existência de metástases hepáticas. Assim, o principal uso da CEA está na monitorização da resposta à terapia e da progressão da doença. Os níveis elevados devem normalizar-se depois da ressecção completa do tumor primário se o tratamento for cirúrgico⁶.

Os níveis séricos de desidrogenase láctica (LDH) estão também aumentados em inúmeras doenças malignas, sendo a magnitude da elevação e a avaliação sucessiva da mesma, medida útil da resposta antitumoral.

Ainda e mais uma vez com o marcador mais próximo do perfil de marcador ideal, para HCG verifica-se uma relação linear entre a massa tumoral e o nível sérico da hormona, tendo esse nível valor prognóstico e reduzindo-se geralmente após tratamento eficaz.

Na Fig. 3 pode avaliar-se a resposta do coriocarcinoma a dois tipos de quimioterapia, usando como indicador da resposta os níveis de HCG em diferentes tempos do tratamento¹⁰.

Embora não esteja universalmente aceite uma relação directa entre a resposta terapêutica e a modificação da concentração do marcador tumoral, Breastall et al., em 1991, mostraram de forma simples uma maneira de avaliar a resposta tumoral ao tratamento. Assim, consideraram que o tumor se apresenta¹⁰: sem resposta se a concentração do marcador não descer a < 50% da concentração antes do tratamento; resposta improvável se a concentração do marcador descer para 50% da concentração anterior; resposta se a concentração de marcador for

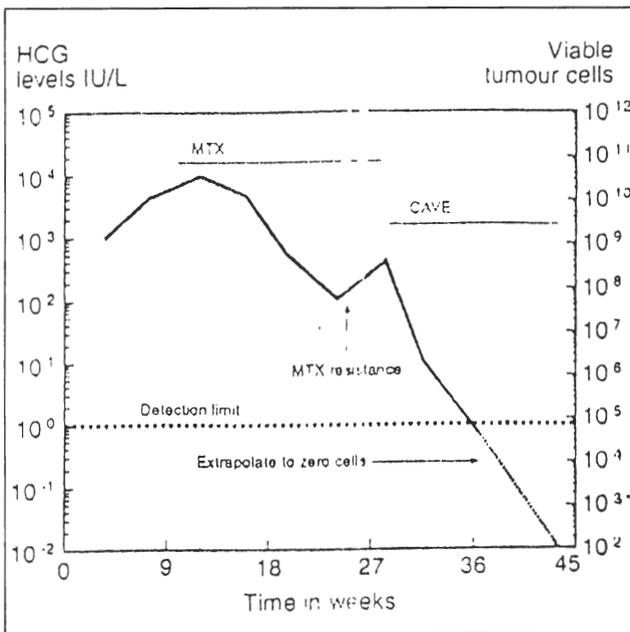


Figura 3

apenas 10% da concentração antes do tratamento; resposta completa se a concentração do marcador for para valores de referência não maligna após o tratamento.

5-Detecção precoce de recidivas

Para a maioria dos marcadores, tem interesse a execução de doseamentos feitos com determinados intervalos de tempo após o tratamento inicial. Isto implica um seguimento periódico clínico e laboratorial atento, tendo presente que, quando se verificam elevações acentuadas do nível sérico de um marcador, esse facto costuma estar associado a recidiva local ou metastização à distância, precedendo de algum tempo a sua identificação clínica.

Quer o tratamento inicial seja cirúrgico ou químico (com citotóxicos), uma determinação seriada dos marcadores tumorais pode permitir, em muitos casos, uma visão antecipada da eficácia do tratamento e de recidivas e/ou metástases.

Só depois de estarmos seguros da eficácia do tratamento, traduzida por taxas séricas de marcadores tumorais com valores normais ou próximos disso, podemos falar ou pensar em recidivas ao surgirem novamente taxas elevadas dos mesmos marcadores no soro.

Nos tumores operáveis, os níveis elevados devem normalizar-se após ressecção completa do tumor primitivo, assegurando, assim, que o tratamento foi radical; qualquer elevação posterior dos marcadores pode ser indicador de recidiva. Se após a cirurgia a elevação é persistente ou mostra, mesmo, uma concentração crescente, então é bastante sugestiva a presença de um tumor residual ou recidivante¹.

Também, do mesmo modo, nos tumores disseminados a vigilância seriada dos marcadores tumorais relativos a cada tumor permite conhecer a evolução do tumor, ou

seja, se se encontra estável, em regressão ou em progressão, referindo-se este último ponto ao aparecimento de recidivas ou de metástases locais ou à distância⁴.

Na vigilância do tumor e para detecção precoce de recidivas, é também importante que se valorizem mais do que um dos marcadores relativos ao tumor, pois, por exemplo, no cancro da mama, CA 15,3 é mais sensível que CEA, e a subida do seu nível sérico pode preceder em meses o diagnóstico clínico de metástases³.

Limitações ao uso dos marcadores tumorais

Dos marcadores actualmente em uso, o que mais se aproxima do perfil de marcador ideal é a β HCG. Esta subunidade β da hormona gonadotrofina crónica é encontrada normalmente no soro materno durante a gravidez, mas em mulheres não grávidas e homens sãos e em condições normais não está presente no soro.

A sua detecção em homens e em mulheres na ausência de gestação sugere a existência de um tumor germinal, respectivamente do testículo ou do trofoblasto. Na mulher grávida, ainda pode ocorrer a detecção de níveis de β HCG muito elevados (superiores aos correspondentes ao tempo de gestação), úteis no diagnóstico de gravidez molar que pode degenerar em coriocarcinoma⁷.

Verifica-se a existência de uma relação linear entre massa tumoral e nível sérico de HCG, sendo esse nível prognóstico³. Pode usar-se a velocidade do seu declínio para avaliar a eficácia terapêutica, sendo o seu reaparecimento evidência directa de recidiva do tumor¹⁰.

Porém, a maioria dos marcadores tumorais de que dispomos cumprem os requisitos incluídos na definição de marcador ideal. A maioria dos marcadores tumorais não é sintetizada exclusivamente pelo tumor maligno ou só por um tumor maligno, e pode detectar-se no soro como noutros líquidos biológicos, mesmo na ausência de cancro.

Nos Quadros VI, VII e VIII podemos ver, a título de exemplo, como diferentes tumores têm afinidade para o mesmo marcador, limitando, assim, o interesse da maioria dos marcadores.

Foram observados valores elevados de CEA em doenças não neoplásicas do intestino, fígado, pâncreas, rins e pulmões, bem como em doenças do colagénio e em indivíduos fumadores (até 10 ng/ml nos fumadores²).

As substâncias consideradas como marcadores tumorais divergem na sua origem, estrutura bioquímica, modo de actividade e nível de intervenção no processo neoplásico, dependendo ainda as concentrações do marcador tumoral a nível periférico de diversos factores^{2,4} que passaremos a expor:

1) Do número de células produtoras, porque o marcador tumoral é, em geral, produzido pelas células neoplásicas e será lógico pensar que quanto maior o número de células, maior será a síntese e libertação na corrente cir-

culatória, o que depende da vascularização tumoral;

2) Quanto maior for a vascularização do tumor ou a facilidade de passagem do marcador para a circulação, maiores serão as concentrações detectáveis, ainda que dessa positividade não possamos concluir se se trata de grande extensão tumoral loco-regional ou se de metástases à distância. Além de que nem todas as células tumorais têm a mesma velocidade de síntese, há que contar com a biologia tumoral;

3) As cinéticas ou velocidade de crescimento tumoral, grau de diferenciação celular, alteração fazem com que os marcadores tenham diferentes tempos de libertação, consoante o marcador em causa. Por exemplo, os marcadores enzimáticos libertam-se na circulação principalmente durante a necrose celular e estão geralmente associados a tumores com grande rapidez de crescimento e alteração celular. Porém, mesmo para estes, as grandes taxas ou concentrações encontradas estão dependentes do metabolismo do marcador;

4) Importa conhecer, portanto, quais os tecidos ou estirpes celulares associados à síntese e/ou degradação do marcador tumoral. Assim, por exemplo, o antigénio 125 (CA 125) é segregado pelas células mesoteliais da pleura, peritoneu e tecido endometrial, do que pode resultar elevado em situações de endometriopatias ou patologia que afecte, directa ou indirectamente, o mesotélio e não seja necessariamente neoplásica⁸. Outro exemplo, ainda, seria o do antigénio associado aos carcinomas escamosos com interesse no controlo evolutivo das neoplasias malignas tipo epidermóide. A sua eliminação faz-se principalmente por via urinária e, portanto, para se utilizar correctamente este marcador é preciso conhecer a função renal do doente afectado pela neoplasia¹⁰. O mesmo acontece, por exemplo, com o antigénio carbo-hidrato (CA 19.9) no que respeita à função hepática¹.

5) Alterações no metabolismo do marcador condicionam a sua vida média plasmática. O tempo médio de eliminação do marcador tumoral da circulação varia entre horas na β HCG e vários dias para a CEA, sendo este

dado importante quando utilizamos o marcador tumoral para precisar a resposta ao tratamento.

Todos estes factores deverão ser tidos em linha de conta ao apreciar-se um marcador e ao interpretar-se os seus resultados.

Conclusões

Como se imagina, o ideal seria termos uma substância ou uma técnica suficientemente específica para que toda a anomalia detectada assinalasse a existência de um cancro e suficientemente sensível para diagnosticar um cancro no seu início.

Três razões fazem deste ideal uma quimera no estado dos conhecimentos actuais: 1) os marcadores de que dispomos não são unicamente produzidos por células neoplásicas; 2) heterogeneidade das células no seio do mesmo cancro e nem sempre produtoras do mesmo marcador; 3) os anticorpos usados nas técnicas de dosagem não são totalmente específicos.

Do que ficou dito e em jeito de conclusão, dir-se-á que os marcadores tumorais não têm, em geral, e só por si valor diagnóstico. Podem, no entanto, ser úteis como informação de interesse prognóstico, avaliação terapêutica e controlo de recidivas^{2,3,4,6,7,10}.

É precisamente no seguimento do tratamento ou após o tratamento, quer este seja por cirurgia, radioterapia ou quimioterapia que os marcadores revelam a sua maior importância. É, pois, essencial saber se determinado paciente tinha, antes do tratamento, um marcador elevado para que, ao reavaliá-lo, haja a noção de descida do marcador, traduzindo resposta tumoral ao tratamento ou elevação como sinal de recidiva.

Na verdade, na prática clínica a importância dos marcadores está relacionada não só com o tipo de tumor, mas também com a finalidade com que o marcador é usado.

Valorizemos o que se põe à disposição da Medicina como o método tão sofisticado dos marcadores tumorais e não descuidemos um certo bom senso na nossa procura diagnóstica.

Bibliografia

- Molina R, Ballesta AM. Marcadores tumorais. *Jornal do Médico* 1991; 130: 662-665.
- O'Rourke TJ. Tumor markers. In: Calabresi P, Shein PS. - ed. *Lit. - Medical Oncology: basic principles and clinical management of cancer*. 2nd ed. New York: Magraw - Hill, cop. 1993: 163-172.
- Monteiro MD. Marcadores tumorais: notas sobre a sua utilização na prática clínica. *O Médico* 1990; 123: 261-276.
- Piedbois P. Marqueurs Tumoraux: une aide précieuse sous certain conditions. *Rev Prat* 1993; 7: 27-28.
- Gamble AR et al. Uso da imunoreactividade dos marcadores tumorais para a identificação da localização primária do cancro metastático. *BMJ* 1993; 2: 343-347.
- Bunn Jr, Paul A. Marcadores Tumorais In: CECIL. *Tratado de Medicina Int*. 19º ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cop. 1993: 1053-1056.
- Mendelsohn J. Princípios básicos de las neoplasias. In: *Harrison - Princípios de Medicina Interna*. 12º ed. Madrial: Interamericana, Magraw - Hill, cop. 1991; 2: 1839-1841.
- Webb MJ. Rastreo do cancro do ovário: ainda um longo caminho a percorrer. *BMJ* 1993; 2: 400-401.
- Chisholm G, Rana A. Prostate Cancer. *The practitioner*. Paris, 1992; 236: 610-617.
- Roulston JE, Leonard RCF. *Serological Tumour Markers: an introduction*. Edinburg: Churchill Livingstone. 1993.