



PROGRAMA DE EDUCAÇÃO CONTINUADA

MARCADORES TUMORAIS: INDICAÇÕES CLÍNICAS
SETEMBRO DE 2016

INTRODUÇÃO

Prezados Doutores(as),

Temos o prazer de compartilhar nossas newsletters científicas. Nesta edição, aprofundamos os conhecimentos acerca dos marcadores tumorais mais comumente solicitados e suas principais indicações clínicas.

A aplicação dos marcadores tumorais tem sido de grande relevância na prática clínica. Eles são úteis tanto como método de *screening* quanto de diagnóstico do câncer. Também podem ser empregados como determinantes prognósticos e como biomarcadores de resposta aos tratamentos oferecidos. Assim, compilamos os dados mais relevantes da literatura sobre os marcadores e suas indicações clínicas para que sua utilização seja precisa e efetiva na condução dos casos.

Além disso, as demais newsletters desenvolvidas pelo Instituto Oncoclinicas relativas ao mês de setembro também abordam outros temas de interesse para o tratamento do câncer. No estudo sobre os **tumores de cabeça e pescoço**, é apresentado um importante estudo publicado recentemente sobre a doença locorregional avançada (N2 e N3); em **gastrointestinal**, são apresentadas as recomendações do segundo consenso de St. Gallen para o tratamento; já sobre **tumores ginecológicos**, é tratado o tema da cirurgia oncoginecológica, enfocando a ileostomia durante cirurgia citorredutora primária do câncer de ovário; em **genitourinário**, é abordado o rastreamento do câncer de próstata, com destaque para o papel diretriz do USPSTF (US Preventive Task Force) de 2012; e, por último, é também discutido o manejo da radionecrose no **sistema nervoso central**.

E, dando continuidade às ações do Programa de Educação Médica Continuada do Instituto Oncoclinicas, temos o prazer de disponibilizar este material. Esperamos que seja de grande utilidade a todos os envolvidos no cuidado do paciente e nos colocamos à disposição.

Cordial abraço.

Diretoria Científica
Instituto Oncoclinicas

MARCADORES TUMORAIS: INDICAÇÕES CLÍNICAS

Sabemos que os marcadores tumorais representam um amplo espectro de biomoléculas sintetizadas em excesso no organismo por uma grande variedade de células neoplásicas. E que eles podem ser produtos endógenos provenientes do alto metabolismo celular ou frutos de novos genes ativados no processo de carcinogênese.¹

Marcadores tumorais são úteis tanto como método de *screening* quanto de diagnóstico do câncer. Também podem ser empregados como determinantes prognósticos e como biomarcadores de resposta aos tratamentos oferecidos. No entanto, nenhum deles desempenha bem todos esses papéis ao mesmo tempo.²

O fato é que o marcador tumoral ideal deveria ter as seguintes características: alta sensibilidade e especificidade, alta acurácia em diferenciar pacientes saudáveis de pacientes com câncer, ser capaz de preceder o surgimento de uma neoplasia ou predizer uma recorrência precoce, ter valor prognóstico, correlacionar-se bem com o volume e extensão tumoral, ser custo-efetivo e facilmente reproduzível. Mas, apesar de, até o momento, nenhum dos testes reunir todas essas características, sua aplicação tem sido de grande relevância na prática clínica.^{1,2}

Com o propósito de difundir as principais indicações clínicas dos marcadores tumorais mais comumente solicitados, fizemos uma compilação dos dados mais relevantes da literatura para que sua utilização seja precisa e efetiva na condução dos casos.

Indicações do CEA – antígeno carcinoembrionário

1. Screening: o CEA não está recomendado no *screening* do câncer colorretal. Isso, devido à sua baixa especificidade para câncer colorretal e baixa sensibilidade em detectar a doença precocemente. O CEA normalmente se eleva apenas na doença avançada. Outras condições que promovem elevação da proteína são: tabagismo, doenças hepáticas, doenças inflamatórias intestinais, pancreatites e neoplasias

mucinosas de quaisquer outros órgãos, particularmente no sistema gastrintestinal, ovários, carcinoma medular de tireoide e câncer de mama.¹

- 2. Prognóstico do câncer colorretal:** os níveis séricos de CEA possuem um papel prognóstico no câncer colorretal recém-diagnosticado. Pacientes com níveis maiores do que 5 ng/ml possuem um pior prognóstico se comparados com aqueles no mesmo estágio com CEA dentro da normalidade. O grau de diferenciação da neoplasia pode influenciar em sua elaboração. Isto é, altos índices da proteína são encontrados em tumores bem diferenciados, enquanto tumores indiferenciados podem não produzi-la.
- 3. Monitoramento do tratamento:** esta é a principal recomendação do CEA. O marcador se normaliza dentro de um a dois meses após a cirurgia. Caso persista elevado, sugere a presença de doença residual. Durante o tratamento, todo paciente deve ter o CEA mensurado a cada três meses. Elevações persistentes do marcador sugerem progressão tumoral e incitam investigação adicional.
- 4. Detecção de recidivas:** o acompanhamento do CEA também é indicado para detectar recidivas neoplásicas. A expressão do antígeno carcinoembrionário pode preceder uma recidiva clínica em meses. Assim, após o término do tratamento, mensurações do marcador devem ser realizadas a cada três meses nos primeiros dois anos e em cada consulta de retorno nos anos subsequentes até se completar cinco anos. Pacientes que apresentem elevação inesperada do CEA necessitam de aprofundamento propedêutico, uma vez que a detecção de recorrências operáveis possui potencial curativo.

Indicações da alfafetoproteína – AFP

- 1. Screening:** o raciocínio por trás do uso da alfafetoproteína no *screening* é tentar surpreender tumores pequenos em indivíduos assintomáticos, quando ainda são passíveis de cirurgia curativa. Contudo, essa estratégia somente é custo-efetiva quando realizada em populações de alto risco. Dessa forma, os principais guidelines recomendam dosagem da AFP duas vezes ao ano, em conjunto com ultrassom hepático em todos os pacientes cirróticos por qualquer etiologia e em portadores de hepatites virais crônicas.²

2. **Diagnóstico do carcinoma hepatocelular:** 70% a 90% dos pacientes com carcinoma hepatocelular expressam altos níveis de AFP. Em pacientes de alto risco, quando a proteína assume tendência de elevação, principalmente em níveis superiores a 20 mcg/l, recomenda-se seguimento íntimo com exames de imagem específicos para que o diagnóstico seja o mais precoce possível. Vale lembrar que estados de doença hepática crônica também podem cursar com elevação da AFP sem, no entanto, constituírem condições malignas.
3. **Prognóstico:** existem evidências suficientes para estabelecer a AFP como um marcador prognóstico no carcinoma hepatocelular. A concentração pré-tratamento dessa proteína correlaciona-se bem com a sobrevida, de modo que pacientes com AFP superior a 1.000 mcg/l possuem curvas piores do que aqueles com valores inferiores a 200 mcg/l. O tempo de duplicação da AFP também pode ser empregado como prognosticador, sendo tão pior quanto menor for.
4. **Monitoramento do tratamento:** espera-se que os níveis de AFP se normalizem dentro de poucos dias após uma ressecção completa de hepatocarcinoma. Atrasos ou falhas no decréscimo do marcador podem sugerir doença residual e devem ser investigadas em maior profundidade.

Indicações do antígeno prostático específico – PSA

1. **Screening:** apesar de muita controvérsia em torno da utilização do PSA para rastreamento do câncer de próstata, ele continua sendo o marcador mais requisitado com esse propósito. No Brasil, tanto a Sociedade Brasileira de Urologia quanto à de Oncologia Clínica apoiam sua realização. Na população geral, recomenda-se o início do *screening* com dosagem de PSA e toque retal a partir dos 50 anos de idade, anualmente ou a cada dois anos, conforme os achados. Já na população negra e para aqueles com forte histórico familiar de câncer de próstata, a idade preconizada para início da propedêutica deve ser antecipada para os 40-45 anos. Apesar de o PSA ser um marcador específico das células prostáticas, ele não é câncer específico. É importante destacar que doenças benignas também podem

ser relacionadas à sua elevação. Os principais exemplos são: prostatites, hiperplasia prostática benigna ou traumas prostáticos.

2. Diagnóstico: a dosagem de PSA é fundamental no diagnóstico do câncer de próstata. Seu valor, inclusive, é uma das principais variáveis que ditarão o tratamento, além de ter alto valor prognóstico.

3. Prognóstico: dentre todos os marcadores tumorais disponíveis para uso, talvez o PSA seja o mais próximo do ideal. Ele é específico para células prostáticas e suas variações traduzem bem o volume e a extensão da doença no organismo. Níveis muito elevados do antígeno prostático específico geralmente estão relacionados com doença metastática, ao passo que níveis menores correlacionam-se com neoplasias localizadas. Trata-se de uma ferramenta extremamente útil como fator prognóstico e indispensável no curso do tratamento do câncer de próstata.

4. Monitoramento do tratamento: o valor do PSA sérico ao diagnóstico é determinante na definição do tipo de tratamento a ser adotado. Pacientes com níveis séricos inferiores a 20 mcg/l, em geral, são submetidos à cirurgia, enquanto aqueles com PSA superior a esse valor são tratados com radioterapia associada a bloqueio androgênico. Após uma prostatectomia bem-sucedida, o marcador deve reduzir para níveis indetectáveis no sangue (0,01 ng/ml). Já quando a escolha terapêutica for a radioterapia, ele pode permanecer em níveis baixos de detecção. Elevações persistentes a partir do mínimo atingido após o procedimento sugerem recidiva da doença ou indicam neoplasia residual. O nível de PSA também é de grande utilidade para o diagnóstico de recidivas bioquímicas precoces, de modo a permitir a instauração de medidas intervencionistas curativas, como a radioterapia de resgate, por exemplo. Além disso, na doença metastática, sua elevação e tempo de duplicação guiam os rumos do tratamento, sendo fundamentais para escolhas terapêuticas e para definições de mudanças de linhas.

Indicações do CA-125

- 1. Screening:** a dosagem do CA-125 não é recomendada para *screening* de pacientes assintomáticas pertencentes à população geral. Em pacientes de alto risco, entretanto, como as portadoras da mutação BRCA, recomenda-se a utilização do marcador tumoral em associação a ultrassonografia transvaginal a cada seis meses, iniciando-se aos 30 anos de idade ou dez anos antes do primeiro caso de câncer de ovário diagnosticado na família. Mesmo nesse subgrupo há carência de informações de qualidade que sustentem a indicação.³
- 2. Diagnóstico do câncer de ovário:** o CA-125 é útil na propedêutica de mulheres com diagnóstico de massa pélvica a esclarecer. Nesse contexto, quando positivo em níveis elevados, sugere a possibilidade de neoplasia maligna ovariana. Entretanto, ressalta-se sua baixa especificidade. O marcador pode estar aumentado não só em condições benignas, como nos casos da endometriose, doença inflamatória pélvica, peritonite ou ascite, como também em outras malignidades, como nos casos de câncer de endométrio, de mama ou do trato gastrointestinal.
- 3. Prognóstico:** os níveis séricos pré e pós-operatórios de CA-125 possuem significado prognóstico no câncer de ovário e sua dosagem é recomendada nesse contexto. Elevações persistentes após cirurgia e após cerca de três ciclos de quimioterapia contendo platina sugerem doença de pior prognóstico, e as pacientes carregam curvas de sobrevida piores em cinco anos.
- 4. Monitoramento do tratamento:** a dosagem seriada do CA-125 após cirurgia citorreductora é útil na detecção de doença residual e de recidivas. Ela também é importante para monitorar a efetividade do tratamento quimioterápico adotado. Reduções nos níveis séricos em mais de 50% dos valores de CA-125 pré-operatórios sugerem boa resposta aos medicamentos. Do contrário, a estabilização ou a elevação do marcador pode implicar um pior prognóstico. No follow-up, algumas instituições, como o NCCN, recomendam avaliações do marcador a cada três ou quatro meses, de acordo com o esquema adotado. A elevação do CA-125 no pós-operatório é capaz de preceder uma recorrência clínica em dois a

seis meses e pode ter impacto em definições terapêuticas precocemente. Entretanto, estudo prospectivo de fase III já revelou que essa medida não gera impactos na melhora da sobrevida global.⁴ A utilização do teste nesse cenário deve ser individualizada e discutida amplamente com pacientes e familiares.

Indicações do CA 19-9

- 1. Screening:** para o câncer de pâncreas, não é recomendado na população geral, devido à baixa prevalência do tumor. Na população de alto risco, por sua vez, como em portadores de síndrome de Lynch, de Peutz-Jeghers ou de mutações no BRCA ou PALB2, seu papel está cada vez mais bem-estabelecido. Contudo, o valor do CA 19-9 nesse contexto ainda é desprovido de embasamentos científicos sólidos. Na verdade, métodos de imagem como ressonância magnética, tomografia computadorizada e/ou ultrassonografia endoscópica são a base do rastreio, sendo recomendados anualmente após os 45-50 anos de idade ou dez anos antes do evento mais precoce ocorrido na família.⁵
- 2. Diagnóstico primário do câncer de pâncreas:** a dosagem de CA 19-9 não é recomendada para o diagnóstico do câncer pancreático. No entanto, ele possui papel nos casos em que os exames de imagem são inconclusivos ou quando biópsias não são factíveis. A especificidade do marcador aumenta significativamente quando seus níveis ultrapassam 1.000 U/ml. Infelizmente, esses valores correlacionam-se com doença já avançada.
- 3. Prognóstico:** pacientes cujos níveis de CA 19-9 caem após ressecção cirúrgica sobrevivem mais do que aqueles em que não há normalização.
- 4. Monitorização do tratamento:** a principal aplicabilidade do CA 19-9 é na monitorização do tratamento. Dosagens seriadas do biomarcador podem ser utilizadas, juntamente com imagens, para avaliar a eficácia do tratamento, particularmente em pacientes que estão recebendo quimioterapia paliativa. Reduções de mais de 20% dos valores basais geralmente apontam para respostas adequadas aos antineoplásicos.

É importante que se conheça a real aplicabilidade desses testes na prática clínica de maneira a garantir que marcadores tumorais sejam empregados de forma custo-efetiva em nosso meio. Estima-se que 90% dos testes solicitados em países desenvolvidos sejam desprovidos de embasamento científico. Isso, além de gerar gastos diretos aos sistemas de saúde, cria despesas indiretas e, ainda, contribui para o desgaste físico e emocional de pacientes, podendo colocá-los até mesmo em situações de risco de vida. Por esses motivos, a utilização de “painéis” de marcadores tumorais em exames de rotina deve ser, à luz dos conhecimentos atuais, desencorajada.

Agradecemos pela sua atenção.

Cordial abraço.

Diretoria Científica
Instituto Oncoclínicas

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. *East Afr Med J. 2009 Dec;86(12 Suppl):S76-83.*
2. *Indian Journal of Clinical Biochemistry, 2007 / 22 (2) 17-31.*
3. *Karen J Carlson, MD. Screening for ovarian cancer. UpToDate. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1º/8/2016.*
4. *Lee-may Chen; Jonathan S Berek. Overview of epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. UpToDate. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1º/8/2016.*
5. *Marcia Irene Canto. Familial risk factors for pancreatic cancer and screening of high-risk patients. UpToDate. 2016. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 1º/8/2016.*

SÃO PAULO

Av. Brigadeiro Faria Lima, 4300 - 15º andar
Itaim Bibi - São Paulo - SP - CEP: 04538-132
Tel.: 11 2678-7474

**Tenha acesso a todo o conteúdo científico que temos disponível,
as Newsletters Científicas e o Banco de Aulas, acessando o nosso site
www.oncoclinicas.com.br**

