

Marcadores tumorais: Orientações de solicitação do Núcleo de Diretrizes e Educação Médica da Unimed Grande Florianópolis

Prezado Cooperado

Acreditamos que uma significativa proporção das solicitações dos marcadores tumorais da cooperativa foram realizadas como parte de exames de rotina, em pacientes assintomáticos, com o intuito de rastreamento. É uma conduta controversa, não havendo evidências que indiquem que os mesmos devam ser utilizados para diagnóstico precoce (*screening*) de tumores.

O CEA, produzido pelas células da mucosa gastrointestinal, apresenta sensibilidade de em torno de 40% a 47% e especificidade de 90% a 95% para câncer colorretal. Para tumores recorrentes os números variam de 80% a 84% e 95% a 100%, respectivamente (1). A American Society of Clinical Oncology (ASCO) recomenda a dosagem do CEA a cada dois a três meses durante a quimioterapia no câncer colorretal (2). 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 (1,3). Por conseguinte, os ensaios do CEA carecem de especificidade e de sensibilidade necessárias para a detecção de cânceres no estágio inicial (3,4).

O CA 19.9 possui sensibilidade variável com a localização do tumor: pâncreas 70% a 94%, vesícula biliar 60% a 79%, hepatocelular 30% a 50%, gástrico 40% a 60% e colorretal 30% a 40%. Em menor frequência, positiva-se também no câncer de mama, de pulmão e de cabeça e pescoço. No câncer de pâncreas, o CA 19.9 tem especificidade de 81% a 94%, sendo utilizado no diagnóstico diferencial de câncer de pâncreas e de pancreatite. Este marcador tumoral é indicado no auxílio ao estadiamento e à monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colorretal (5). Algumas doenças como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças auto-imunes podem elevar o CA 19.9

(5). No momento, a maior aplicabilidade de uso do CA 19.9 é a de avaliar resposta à quimioterapia do câncer de pâncreas, já que a utilização de métodos de imagem é bastante limitada para este fim (6).

O CA 15.3 é o marcador tumoral, do câncer de mama, pois é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA (5). Todavia, nas fases iniciais, apenas 23% dos casos apresentam aumento deste marcador (7). A grande utilização do CA 15.3 é para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses (8). Recomenda-se a realização de dosagens seriadas de CA 15.3 no pré-tratamento, 2-4 semanas após tratamento cirúrgico e/ou início da quimioterapia e repetição a cada 3-6 meses (9). Níveis elevados de CA 15.3 foram observados em várias outras neoplasias, tais como: câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas. Níveis elevados de CA 15.3 são também observados em várias outras doenças, tais como: hepatite crônica, tuberculose, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico. Assim, devido à baixa especificidade e sensibilidade, o CA 15.3 não é recomendado para diagnóstico (5,10,11). A ASCO considera que, atualmente, não há dados suficientes para recomendar o CA 15.3 para rastreamento, diagnóstico, estadiamento ou acompanhamento após tratamento primário do câncer de mama (2).

O CA 125 é um marcador com importante aplicabilidade clínica no manejo dos tumores de ovário e é de uso promissor na abordagem de linfomas e de outros tumores. Sua principal aplicação é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário (10,12). Habitualmente, 75% dos cânceres de ovário apresentam-se como doença extra-ovariana, devido à frequente ausência de sintomas nas fases iniciais. Todavia, a prática do rastreamento para câncer de ovário encontra uma série de limitações. O CA 125 se eleva em várias situações clínicas (cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatite), além de ter sensibilidade de apenas 50% no estágio clínico I. Ademais, o câncer de ovário é relativamente pouco prevalente. Por conseguinte, a realização de rastreamento para o câncer de ovário é considerada experimental (13,14).

A alfafetoproteína tem como principal papel a monitorização da terapia para o carcinoma de testículo, sendo que sua presença sugere persistência da doença e sua concentração sérica propicia uma estimativa do tempo de crescimento tumoral (15). Este marcador tem sido também utilizado no diagnóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular, em conjunto com a ultrasonografia abdominal (10,16,17). É sintetizada pelo carcinoma embrionário puro, teratocarcinoma, tumor de saco vitelino e por tumores mistos. Pode ser encontrada em 70% dos tumores testiculares não seminomatosos. O coriocarcinoma e o seminoma puro não a produzem (5,10,15). Esta proteína pode estar elevada em pacientes portadores de tumores gastrintestinais, hepatite, cirrose, hepatocarcinoma e gestantes, o que a torna contra-indicada para rastreamento de tumores de testículo (15).

- (1) Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med.* 1986;104:66-73.
- (2) Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2001;19(6):1865-878.
- (3) Cecil Goldman L, Ausiello D. Tratado de medicina interna. In: Cooper DL. Marcadores tumorais. v. 2. 22a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:1309-312.
- (4) Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol.* 1999;26(5):556-60.
- (5) Tomasich FDS, Augusto VC, Luz MA, Dias LAN, Kato M. Marcadores tumorais CEA e CA 72-4 na avaliação do câncer gástrico. *Rev Acta Oncol Brasil* 2001;21(1):211-15.
- (6) Halm U, Schumann T, Schiefke I, Witzigmann H, Mössner J, Keim V. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2000;82(5):1013-1016.
- (7) Hayes DF, Fondini C, Kufe DW. Clinical applications of CA 15-3. In: Sell S. Serological cancer markers. New Jersey: Humana; 1992:281-307.
- (8) Kallioniemi OP, Okasa H, Aaran RK, Hietanen T, Lehtinen M, Koivula T. Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. *Br J Cancer.* 1988;58(2):213-15.
- (9) Guedes Neto EP, Monteggia P, Fuhrmeister F, Basso A, Siqueira DP. Avanços médicos: marcadores tumorais versus câncer de mama. *Rev Bras Cancerol.* 1995;41(1):39-42.
- (10) Guimarães RC, Rodrigues VH, Pádua CAJ, Andrade FAF. Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. *Prática Hospitalar (Belo Horizonte).* 2002;IV(23):1-8.
- (11) Schwartz M. Specialized techniques of cancer management and diagnosis. Section 3. Cancer markers. In: DeVita V, Hellman SJR, Rosenberg S. *Cancer: Principles & practice of oncology.* Philadelphia: JB Lippincott; 1993:531-42.
- (12) Rustin GJ. Use of CA 125 to define progression of ovarian cancer in patients with persistently elevated levels. *J Clin Oncol.* 2001;19(20):4054-4057.
- (13) Rosenthal A, Jacobs I. Ovarian cancer screening. *Semin Oncol.* 1998;25(3):315-25.

(14) Jacobs IJ, Rivera H, Oram DH, Bast Jr RC. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72-3. Br J Obstet Gynaecol. 1993;100:112-24.

(15) Rosa GD, Barcellos GB, Carvalhal GF, Dornelles Neto, EJ. Marcadores tumorais em urologia. Acta Médica (Porto Alegre). 2005;26:155-65.

(16) Gomes FR. Marcadores tumorais (alcances e limites). Acta Med Port. 1997;10(1):75-80.

(17) Sherman M. Surveillance for hepatocelular carcinoma. Semin Oncol. 2001;28(5):450-60.

NUCDEM

Eduardo Porto Ribeiro CRM 9023 (Coordenador)

Marcelo Brillinger Novello CRM 9139 (revisor das presentes recomendações)

Cesar Paleari CRM 4048

Eduardo Moritz dos Santos CRM 9114

Fabiana Impalea Paleari CRM 5648

Iinei Pereira Filho CRM 4777

Isabela de Carlos Back Giuliano CRM 5470

Jorge Anastácio Kotzias Filho CRM 2107

Juliano Pereima de Oliveira Pinto CRM 6800

Lucia Regina Gomes Mattos CRM 3833

Odi José Oleiniski CRM 2269

Teresa Maria da Silva Figueiredo CRM 13446

Valter Araujo CRM 1486