

Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura

Tumor Markers: a Literature Review

José Ricardo Chamhum de Almeida¹, Núbia de Lima Pedrosa², Juliana Brovini Leite², Tânia Ribeiro do Prado Fleming²,
Vanessa Henriques de Carvalho³, Antônio de Assis Alexandre Cardoso³

Resumo

Os marcadores tumorais 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. Este trabalho apresenta uma revisão da literatura nacional e internacional sobre o papel dos marcadores tumorais no manejo clínico de pacientes com câncer, desde o auxílio no diagnóstico e estadiamento até a avaliação da resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico, além de auxiliar na decisão da terapia a ser utilizada, bem como terapias adjuvantes. De todo o levantamento bibliográfico realizado, pode-se dizer que pacientes que inicialmente apresentam um marcador tumoral em nível elevado, e que se normaliza com a intervenção terapêutica invariavelmente têm uma resposta favorável; já aqueles que apresentam um marcador tumoral persistentemente elevado ou em ascensão apresentam alta probabilidade de doença recorrente ou progressiva e devem ser vistos como suspeitos de doença metastática.

Palavras-chave: Marcadores tumorais, Especificidade, Sensibilidade, Diagnóstico

¹Centro de Estudos e Pesquisas Professor Aduino Barros Amin e Neoclínica Oncologia Ltda de Juiz de Fora (UFJF) - Juiz de Fora (MG), Brasil

²Curso de graduação em Farmácia e Bioquímica da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) - Juiz de Fora (MG), Brasil

³Curso de graduação em Farmácia e Bioquímica da Universidade Presidente Antônio Carlos (UNIPAC) - Juiz de Fora (MG), Brasil

Endereço para correspondência: José Ricardo Chamhum de Almeida. Av. Barão do Rio Branco, 1729 - Centro - Juiz de Fora (MG), Brasil - CEP: 36013-020. E-mail: rchamhum@yahoo.com.br

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) 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 neoplásicas¹. Tais substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor². Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas³, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios⁴.

Esses marcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico^{2,4-6}, além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento⁷. Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunistoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas⁴. Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado; taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes, devem ser investigadas.

Entre os principais marcadores tumorais estão: AFP (alfafetoproteína); MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma); Cromogranina A; BTA (antígeno tumoral da bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear); Cyfra 21.1; PAP (Fosfatase Ácida Prostática); CA 72.4; β -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); *C-erbB-2* (oncogene); LDH (desidrogenase láctica); K-ras; NSE (Enolase Neurônio-Específica); PSA (antígeno prostático específico); p53 e β 2-Microglobulina.

O marcador ideal reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva⁸⁻¹⁰, além de ser órgão-sítio específico e ter meia-vida curta, permitindo acompanhar temporariamente as mudanças do tumor². Este marcador ainda não existe no Brasil⁵, e a maioria dos marcadores disponíveis peca pela falta de especificidade e sensibilidade⁹, exceção feita ao PSA que é utilizado para rastreamento de neoplasia prostática¹¹.

Esta revisão de literatura tem por objetivo realizar um levantamento bibliográfico, da literatura nacional e internacional, sobre marcadores tumorais.

METODOLOGIA

Foi realizado um levantamento bibliográfico, utilizando-se as palavras-chave "marcadores tumorais e tumor markers" nos indexadores MEDLINE (Literatura Internacional em Ciências da Saúde), PubMed, LILACS (Literatura Latinoamericana em Ciências da Saúde), COCHRANE, SCIELO (Scientific Electronic Library Online), BIREME, dissertações e teses no período de 1960 a 2006, em língua portuguesa e inglesa. Foram também utilizados resumos de recentes simpósios obtidos no site do *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

HISTÓRICO^{3,10}

É importante mencionar o histórico dos marcadores tumorais para que se possa conhecer que alguns pesquisadores do passado já tinham a idéia de que algumas substâncias eram produzidas pelo tumor.

1847: Sir Bence Jones identificou uma proteína específica na urina de doentes com mieloma múltiplo.

1867: Foster assinalou a importância da amilase e da amilásia na neoplasia de pâncreas.

1930: reconhecimento da fosfatase ácida e alcalina nas neoplasias da próstata e sarcomas osteogênicos, respectivamente.

1950: importância das enzimas glicolíticas nas metástases hepáticas.

1965: identificação do antígeno carcinoembrionário (CEA) no feto.

1969: E R. Heubner e G. Todaro identificaram oncogenes.

1975: H. Kohler e G. Milstein - importância dos anticorpos monoclonais.

1979: Wang et al. identificaram o antígeno prostático específico (PSA).

1981: identificação do CA 19.9, por Koproski et al.; e do *C-erb B-2*, por Shih et al.

1984: identificação do CA 15.3 por Kufe e Hilken.

1987: identificação do CA 125 por Bray et al.

Usam-se marcadores tumorais com as seguintes finalidades³:

- Triagem populacional;
- Diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos;
- Estadiamento clínico;
- Estabelecimento do diagnóstico;
- Monitorização da eficiência terapêutica;
- Localização de metástases;
- Tratamento (imunorradioterapia);
- Detecção precoce da recorrência (grande utilidade).

MARCADORES TUMORAIS

No presente trabalho serão focados, resumidamente, os principais marcadores tumorais numa perspectiva clínica, não sendo discutidas as características operativas das técnicas laboratoriais para a sua detecção. Os marcadores tumorais, como qualquer exame complementar de diagnóstico, têm indicações precisas e indicações discutíveis. Não obstante o valor sérico fornecido pelo laboratório, sua interpretação terá que ser avaliada à luz do senso crítico, epidemiológico e de característica de cada marcador e da técnica usada para a detecção¹⁰.

AFP (alfafetoproteína)

A alfafetoproteína é uma importante proteína do soro fetal, que é sintetizada no fígado, saco vitelino e intestino do feto^{3,9}, com funções de transporte plasmático e de manutenção da pressão oncótica, desaparecendo no primeiro ano de vida^{10,12}. Na vida adulta, seus níveis séricos encontram-se entre 5ng/mL e 15ng/mL, possui vida média de 5-7 dias^{9,11,13}. Níveis acima de 500ng/mL são altamente sugestivos de malignidade, e valores acima 1000ng/mL são indicativos de presença de neoplasia³.

Esta proteína pode estar elevada em pacientes portadores de tumores gastrintestinais, hepatite, cirrose, hepatocarcinoma e gestantes, o que a torna contraindicada para rastreamento de tumores de testículo⁹. Pode ser encontrada em 70% dos tumores testiculares não seminomatosos. É sintetizada pelo carcinoma embrionário puro, teratocarcinoma, tumor de saco vitelino e por tumores mistos. O coriocarcinoma e o seminoma puro não a produzem^{3,9-11}.

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 tumoral⁹.

Este marcador tem sido também utilizado no diagnóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular, em conjunto com a ultra-sonografia abdominal^{10,11,14}.

MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma)

O MCA é uma glicoproteína com peso molecular de 350Kd, utilizado para monitorizar o carcinoma mamário. Seu valor de referência é 11U/mL. Não há indicação para seu uso no diagnóstico de doença locorregional. Possui especificidade de 87% e sensibilidade inferior a CA 15.3, sendo 60% nos casos de doença metastática³.

Existem outras situações nas quais este marcador pode se encontrar elevado, como por exemplo, em doenças benignas de mama (15%), tumores de ovário,

de colo uterino, endométrio e próstata³.

Cromogranina A

A cromogranina A, também denominada secretogranina I, constitui-se num grupo de proteínas presentes em vários tecidos neuroendócrinos. É um marcador tumoral com utilidade em neoplasias endócrinas, tipo feocromocitoma, síndrome carcinóide, carcinoma medular da tireóide, adenoma hipofisário, carcinoma de células ilhotas do pâncreas e na neoplasia endócrina múltipla. O intervalo de referência, no soro, é de 10ng/mL a 50ng/mL. Este marcador possui utilidade também no carcinoma pulmonar de células pequenas³.

BTA (antígeno tumoral da bexiga)

O antígeno tumoral da bexiga (BTA) é uma proteína expressa por várias células tumorais, mas por poucas células normais. Durante o desenvolvimento de tumores uroteliais da bexiga, essas moléculas são liberadas na urina. Sua sensibilidade varia de 32% a 100% e a especificidade de 40% a 96%. Os resultados falso-positivos relacionam-se à litíase urinária, processos irritativos da bexiga e sonda vesical de demora. Devido ao seu baixo valor preditivo positivo, sua utilização para o rastreamento populacional é discutível. No entanto, foi aprovado para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) norte-americana⁹.

Telomerase

A telomerase é uma ribonucleoproteína que se encontra hiperexpressa em um grande número de neoplasias malignas. Sua atividade se encontra aumentada nos casos de câncer de bexiga, podendo ser quantificada em amostras de urina ou de tecido. Esta proteína é pouco expressada pelas células eucarióticas normais. A presença da telomerase independe do estágio e do grau do tumor vesical. Sua sensibilidade e especificidade para diagnóstico de tumores uroteliais da bexiga está, respectivamente, entre 70% e 93% e 60% e 99%⁹.

NMP 22 (proteína da matriz nuclear)

A NMP 22 é uma proteína envolvida no mecanismo de regulação do ciclo celular. Pacientes com recidiva tumoral e com doença invasiva terão níveis elevados deste marcador. Sua sensibilidade encontra-se entre 60% e 86%. Foi recentemente aprovada para uso clínico pela FDA norte-americana⁹.

Cyfra 21.1

O Cyfra 21.1 é um antígeno formado por um

fragmento da citoqueratina 19 encontrado no soro. Na população, o nível de Cyfra 21.1 geralmente é inferior a 3,3ng/mL, por isso seu valor de referência é 3,5ng/mL^{3,10}.

Este marcador tem alta sensibilidade para carcinoma de células escamosas (entre 38% e 79%, de acordo com o estágio), e é um fator de prognóstico ruim no carcinoma de células escamosas do pulmão. Encontra-se elevado também em carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço. Aumenta inespecificamente em algumas patologias benignas pulmonares, gastrintestinais, ginecológicas, urológicas e de mama, podendo gerar falso-positivos³.

PAP (Fosfatase Ácida Prostática)

A fosfatase ácida prostática foi o primeiro marcador tumoral a ser utilizado no câncer de próstata. Este marcador possui limitações, pois costuma apresentar-se elevado apenas nos estágios mais avançados do câncer de próstata, não sendo de muita utilidade nos estágios iniciais. Pode estar também elevado em outras situações, como na doença de Paget, osteoporose, hiperparatireoidismo e hiperplasia prostática. Outra limitação é o aparecimento deste marcador em outras neoplasias. Após o surgimento do PSA (antígeno prostático específico) como marcador para o câncer de próstata, o uso da PAP caiu em desuso⁹.

CA 72.4

O CA 72.4 é também denominado TAG-72. Este marcador tumoral tem elevada especificidade para cancro, mas sem sensibilidade de órgão¹⁰. No momento do diagnóstico, cada órgão possui uma respectiva porcentagem de sensibilidade, sendo: 55% para câncer de cólon, 50% para câncer de estômago, 45% para pâncreas e trato biliar e 63% para carcinoma mucinoso de ovário. O valor de referência para o CA 72.4 é 6U/mL. Em doenças benignas, surge em menos de 10% e em menos de 30% de outras neoplasias metastáticas que não digestivas ou ovarianas¹².

Este marcador tumoral é utilizado no controle de remissão e recidiva de carcinomas de trato gastrointestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar). Cinquenta por cento dos pacientes com câncer gástrico apresentam níveis elevados de CA 72.4. Este marcador é mais sensível do que o CEA e o CA 19.9 para tal patologia.

β -HCG (gonadotrofina coriônica humana)

A gonadotrofina coriônica humana é uma glicoproteína composta por duas subunidades: α - partilhada por outros hormônios hipofisários; e β - específica com 24-34 Kd e com meia-vida de 18-36 horas¹³.

Mais especificamente a fração beta (β -HCG) é

utilizada para diagnóstico, monitorização e prognóstico de pacientes com tumores de células germinativas (testículo e ovário)^{3,9,11}.

Todos os pacientes com coriocarcinoma apresentarão elevação da β -HCG, contra apenas 40% a 60% dos pacientes com carcinoma embrionário. Cinco a 10% dos pacientes com seminomas puros podem apresentar níveis de β -HCG detectáveis⁹.

Esta glicoproteína também é usada como teste de gravidez, pois detecta gravidez normal após sete dias de implantação³.

CA 125

O antígeno do câncer 125 é formado por uma glicoproteína de alto peso molecular. Atualmente, sua principal aplicação é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário^{11,15}. Seu valor de referência é 35U/mL, podendo ser considerado 65U/mL quando o objetivo é uma maior especificidade^{10,11}.

A sensibilidade para diagnóstico de câncer de ovário é de 80% a 85% no tipo epitelial, variando de acordo com o estadiamento, sendo 50% no estágio I, 90% no estágio II, 92% e 94% nos estágios III e IV, respectivamente¹⁶. Um estudo mostrou que o CA 125 apresentou sensibilidade de 94% para prever a progressão da doença após quimioterapia, nos casos em que ocorreu aumento superior a duas vezes o valor do nadir^{11,17}. A elevação do CA 125 pode ocorrer de dois a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de recorrência³.

O CA 125 também parece ser útil em tumores ovarianos "*borderline*", podendo ser utilizado no acompanhamento e na detecção precoce de recaída em uma pequena parcela de pacientes com esses tumores¹⁸.

Este marcador tem sido utilizado como parte integrante do rastreamento do câncer de ovário. Habitualmente, 75% dos cânceres de ovário apresentam-se como doença extra-ovariana, devido à freqüente 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), tem sensibilidade de apenas 50% no estágio clínico I e é de alto custo, se utilizado em toda população. Além disso, o câncer de ovário é relativamente pouco prevalente. Por conseguinte, a realização de rastreamento para o câncer de ovário é considerada experimental^{19,20}.

O CA 125 tem sido estudado em outros tipos de tumores, além do câncer de ovário. No carcinoma gástrico, o CA 125, juntamente com antígeno

carcinoembrionário (CEA), pode prever mau prognóstico e maior potencial de agressividade tumoral. Na doença trofoblástica gestacional, a elevação persistente após quimioterapia pode indicar tumoração residual²¹. O CA 125 pode ter relação com o prognóstico de neoplasia endometrial e sua elevação sérica pode prever recorrência².

Kutluk T et al.²² estudaram o uso do CA 125 em crianças portadoras de linfoma não-Hodgkin, tendo sido observada elevação significativa deste marcador. Estes autores observaram também que a redução dos níveis séricos pós-quimioterapia tem correspondência com a obtenção de remissão completa.

Assim, o CA 125 é um marcador com importante aplicabilidade clínica no manejo dos tumores de ovário no dia-a-dia e é de uso promissor na abordagem de linfomas e de outros tumores.

CA 15.3

O antígeno do câncer 15.3 é uma glicoproteína de 300-400Kd produzida pelas células epiteliais glandulares¹². Seu valor normal de referência é 25U/mL. Apenas 1,3% da população sadia tem CA 15.3 elevado²³.

O CA 15.3 é o marcador tumoral, por excelência, do câncer de mama, pois é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA³. Estudos indicam que a elevação do CA 15.3 varia de acordo com o estadiamento da paciente, sendo de 5% a 30% no estágio I, 15% a 50% no estágio II, 60% a 70% no estágio III, e de 65% a 90% no estágio IV¹¹. A sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estadiamento clínico, sendo de 88% a 96% na doença disseminada²⁴. Na fase inicial, apenas 23% dos casos apresentam aumento deste marcador²⁵. Aumento superior a 25% na concentração do CA 15.3 correlaciona-se com a progressão da doença em 80% a 90% dos casos, e a diminuição em sua concentração está associada à regressão em 70% a 80%³. Além disso, níveis séricos muito elevados estão associados à pior sobrevida².

A grande utilização do CA 15.3 é para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses²⁶. 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 meses²⁷.

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^{3,11,12}.

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 mama²⁸.

CA 19.9

O CA 19.9 é um antígeno carboidrato de superfície celular, com peso molecular variando de 200Kd a 1000Kd, sendo também conhecido como antígeno de Lewis. É liberado na superfície da célula cancerosa e penetra na corrente sanguínea, onde pode ser detectado. Seu valor normal de referência é 37U/mL^{3,11}.

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 colorretal³.

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. Algumas doenças como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças auto-imunes podem elevar o CA 19.9, sem ultrapassar 120U/mL³.

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. Há um aumento de CA 19.9 em cerca de 99% dos casos de câncer de pâncreas, enquanto nas pancreatites crônicas é 4% a 10% e nas pancreatites agudas, 23%^{29,30}. Atualmente, parece ser um dos marcadores mais sensíveis e específicos usados para o diagnóstico diferencial do câncer de pâncreas e de vesícula, apresentando 79,4% de sensibilidade e 79,2% de especificidade quando maior do que 20U/mL^{31,32}.

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 fim³³. No tocante ao câncer colorretal, dados atuais são insuficientes para recomendar o uso rotineiro do CA 19.9 para rastreamento, diagnóstico e para monitorização do tratamento de pacientes portadores desta neoplasia²⁸.

CA 27.29

O antígeno do câncer 27.29, à semelhança do CA 15.3, também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como um teste diagnóstico, tendo sido liberado pelo FDA para a detecção de

recorrência de câncer de mama. Quando utilizado com este fim, possui sensibilidade de 58% e especificidade de 98%, e seu valor de referência é até 38U/mL³. Então, a indicação do CA 27.29 fica limitada ao seguimento de pacientes com diagnóstico dessa neoplasia.

Sua maior vantagem é possibilitar a detecção precoce de recorrências, permitido tempo suficiente para decisões terapêuticas apropriadas, sendo considerado melhor do que o CA 15.3 para esta finalidade. Este marcador apresenta também boa correspondência com o curso da doença havendo, em geral, um paralelo entre sua concentração sérica e a atividade da doença³⁴.

CA 50

O antígeno do câncer 50 é uma glicoproteína. Este marcador é expresso pela maioria dos carcinomas epiteliais (câncer gastrointestinal e de pâncreas). Possui sensibilidade semelhante ao CA 19.9, não sendo indicado o uso simultâneo deles. Também pode ser expresso por doenças benignas hepáticas e das vias biliares e pancreatite. Oitenta a 97% dos pacientes com câncer pancreático apresentam níveis elevados de CA 50, e nos estádios mais avançados do câncer colorretal também ficam bem elevados³.

Calcitonina

A calcitonina é um hormônio peptídico secretado pelas células C parafoliculares na tireóide. Sua secreção é estimulada pelo cálcio. É um hormônio da tireóide cuja função fisiológica é antagonizar o hormônio paratireoidiano. Sua principal função é a inibição da reabsorção óssea pela regulação do número e atividade de osteoblastos. Seu valor de referência é 19pg/mL para homens, e 14pg/mL para mulheres³.

Sua maior utilidade como marcador tumoral é para o seguimento dos pacientes com carcinoma medular da tireóide. É utilizado no diagnóstico precoce em doentes de risco, possuindo sensibilidade de 90% para detecção deste tumor em indivíduos com história familiar e/ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo II, com relevância na sobrevida pós-tiroidectomia precoce. É interessante mencionar que alguns pacientes têm valores normais de calcitonina basal, mas em testes de provocação com cálcio e/ou pentagastrina se tornam positivos^{10,35}. Este hormônio pode se tornar elevado em pacientes com uma taxa elevada de reposição óssea associada a metástases esqueléticas³.

A concentração de calcitonina no organismo também pode estar elevada por outras doenças, como: anemia perniciosa, insuficiência renal crônica, cirrose alcoólica, hiperparatireoidismo, doença de Paget do osso e síndrome de Zollinger-Ellison, podendo estas serem

causas de falso-positivos de carcinoma medular da tireóide^{3,10}.

Catepsina D

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, encontrada em praticamente todas as células dos mamíferos, sendo um marcador tumoral muito estudado em câncer de mama³⁶⁻⁴².

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^{38,40}.

Estas evidências levaram à elaboração da hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais facilitaria a iniciação e progressão do processo metastático³⁸. Segundo Nakopoulou et al.³⁹, a catepsina D é uma proteína claramente associada à invasividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares.

Alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D associam-se com pior prognóstico de câncer de mama^{40,43}, e a maioria dos autores não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para catepsina D³⁶⁻³⁹. A associação entre a expressão aumentada de catepsina D e a sobrevida livre de doença é controversa. Para essa associação, Aaltonen et al.³⁷, Iwaya et al.⁴² e Eng Tan et al.⁴⁴ encontraram significância estatística⁴⁵.

CEA (antígeno carcinoembrionário)

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é o protótipo do marcador tumoral que tem sido extensivamente estudado desde sua identificação, em 1965. Originalmente foi descrito como presente em adenocarcinoma de cólon e reto⁴⁶ e em cólon fetal, mas ausente em tecido colônico adulto normal. Atualmente, sabe-se que o CEA é produzido pelas células da mucosa gastrointestinal, tem peso molecular de aproximadamente 200Kd e faz parte da família das imunoglobulinas¹¹. Seu valor de referência é 3,5ng/mL em não-fumantes e 7ng/mL em fumantes^{12,47}.

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 metastático⁴⁸. Níveis elevados de CEA são também encontrados em outras neoplasias malignas, como por exemplo, pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrointestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), cérvix (42% a 50%) e mama (30% a 50%)^{11,49,50}.

A sensibilidade do CEA oscila em torno de 40% a

47% e a especificidade, 90% a 95% para câncer colorretal; e 80% a 84% e 95% a 100% para câncer recorrente⁵¹.

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^{51,52}. Por conseguinte, os ensaios do CEA carecem de especificidade e de sensibilidade necessárias para a detecção de cânceres no estágio inicial⁵²⁻⁵⁴.

Os níveis pré-operatórios do CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga corporal do tumor. Em pacientes com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA, dentro de seis semanas, após terapia, indica a existência de doenças residuais. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, sendo a doença clinicamente detectável quase sempre precedida de um aumento do marcador tumoral. Os níveis séricos do CEA também são úteis para monitorizar o tratamento de câncer de mama metastático^{55,56}.

A ASCO recomenda a dosagem do CEA a cada dois a três meses durante a quimioterapia no câncer colorretal²⁸.

C-erbB-2

O C-erbB-2 é um oncogene com peso molecular de 185Kd. Foram encontrados, na literatura, vários nomes para este marcador e diferentes grafias: c-erbB-2; cerbB-2; C-erbB-2; HER-2; HER-2/neu; ERBB2; erbB2; neu/c-erbB-2; oncogene neu; proteína neu; neu. Neste trabalho será adotado "C-erbB-2".

O oncogene C-erbB-2 pertence a uma família de receptores de membrana cujo domínio extracelular pode ser identificado, dosado em cultura ou liberado na circulação. Este é amplificado e hiperexpresso em 20% a 40% dos carcinomas primários de mama⁵⁷, por isso seu papel nesta neoplasia tem sido extensivamente investigado; entretanto os resultados permanecem controversos⁴⁵.

A relação entre o C-erbB-2 e o prognóstico do câncer de mama tem sido extensivamente examinada, com considerável atenção à recidiva tumoral e à sobrevida de pacientes. Vários autores apontam que a expressão aumentada de C-erbB-2 é um indicador de prognóstico ruim^{3,58}. De acordo com alguns investigadores, as pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada de C-erbB-2 apresentam uma sobrevida livre de doença menor e também sobrevida geral menor⁵⁹. Entretanto outros autores, na análise multivariada, falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o C-erbB-2⁶⁰.

A associação da expressão aumentada de C-erbB-2 com a sobrevida geral e a sobrevida livre da doença, segundo DePotter e Schelfhout⁶¹, seria devido ao aumento da atividade metastática das células tumorais que o expressam.

O gene C-erbB-2 também encontra-se superexpressado em outras neoplasias humanas, incluindo cerca de um terço dos carcinomas de pulmão tipo não-pequenas células⁶². No adenocarcinoma de pulmão, o produto protéico do C-erbB-2 é observado em 28% a 38% dos casos, e associado a pior prognóstico⁶³. Sua expressão no sangue periférico se correlaciona com a carga tumoral, encontrando-se níveis mais altos nos tumores estádios III e IV⁶⁴. Pode, porém, ser detectado antes mesmo do diagnóstico clínico, estando elevado precocemente no processo de carcinogênese⁶⁵.

O C-erbB-2 apresenta também importância no tratamento de pacientes com câncer de mama: pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada desse marcador podem ter maior benefício com altas doses de quimioterapia⁶¹.

LDH (desidrogenase láctica)

A desidrogenase láctica (LDH) é uma enzima que se expressa nos tecidos cardíaco e muscular esquelético⁹. Esta enzima não tem muito valor diagnóstico, mas relaciona-se com o volume da neoplasia, podendo apresentar implicações prognósticas muito importantes, em especial nos pacientes com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin recente e na neoplasia de próstata⁵².

Nestes pacientes, altos níveis de LDH anteriores ao tratamento comprovam consistentemente ser um fator de risco adverso, e refletem presumivelmente a taxa de crescimento e o volume do tumor. Pacientes com alto nível de LDH com idade avançada ou com mau desempenho apresentam menos de 50% de probabilidade de remissão durável com o tratamento padrão. Esses pacientes são considerados candidatos a estudos clínicos de quimioterapia mais agressiva⁵².

Deve-se ter cautela com o uso deste marcador, pois pode estar elevado também em patologias músculo-esqueléticas, infarto do miocárdio, leucemias e embolia pulmonar⁹.

K-ras

Genes mutados da família ras são os oncogenes mais comumente encontrados nas neoplasias malignas humanas^{66,67}.

Rodenhuis e Slebos⁶⁸ demonstraram que os tumores de pulmão contendo mutação em K-ras eram mais agressivos, os pacientes apresentavam tempo livre de doença significativo menor e menor sobrevida quando

comparados com os sem mutação em K-ras.

No trabalho de Slebos et al.⁶⁹, foi verificado que mutações pontuais em K-ras são importante fator de prognóstico para determinar o tempo livre de doença e sobrevida, após variáveis como estadiamento da doença, tamanho do tumor e grau de diferenciação terem sido levadas em consideração.

NSE (Enolase Neurônio-Específica)

Descrita inicialmente, em 1965, por Moore e McGregor⁷⁰ como enzima catalisadora da via glicolítica anaeróbia, a NSE se encontra distribuída em todos os tecidos dos mamíferos. Em 1978, Schmechel et al.⁷¹, antevendo o futuro, especularam sobre a utilidade da enolase neurônio-específica para o diagnóstico e o tratamento dos tumores neuroendócrinos.

A determinação sérica da NSE parece ser um instrumento valioso para o diagnóstico de carcinoma de pulmão de pequenas células, combinando aceitável sensibilidade com alto grau de especificidade⁷². Observa-se sua presença consistentemente mais elevada na doença extensa do que na localizada^{73,74}. Além disso, a NSE possui sensibilidade fortemente correlacionada com o estágio da doença⁷⁵⁻⁷⁸.

Outro aspecto concernente à NSE seria sua aplicação como forma de monitor terapêutico nos pacientes em curso quimioterápico, em que seus valores séricos tendem a subir ou baixar de acordo com a resposta à terapia empregada e até antever recidiva da doença⁷⁹.

PSA (antígeno prostático específico)

O marcador tumoral de maior utilidade clínica desenvolvido até o momento é o PSA. Este é secretado no lúmen dos ductos prostáticos, estando presente em grandes concentrações no líquido seminal (aproximadamente 2mg/mL). Aparentemente, teria a função de liquefazer o coágulo seminal¹¹.

Muitos estudos demonstraram que o PSA é útil para o diagnóstico do câncer de próstata. Em geral, o valor preditivo positivo do PSA é de 20% em pacientes com valores ligeiramente elevados (entre 4,0ng/mL e 10,0ng/mL), e de 60% em pacientes com valores de PSA superiores a 10ng/mL⁸⁰.

A utilização do PSA é otimizada quando combinada ao exame de toque retal. Em estudos que investigaram o uso combinado do PSA e do exame de toque retal, observou-se que 18% dos tumores não teriam sido diagnosticados se o exame de toque retal não tivesse sido realizado, e que 45% dos tumores teriam passado despercebidos se o PSA não tivesse sido feito. Estudos mostraram que o ultra-som transretal pouco acrescenta ao PSA e ao exame de toque retal, quando estes dois são usados conjuntamente para o

diagnóstico, devendo ser solicitado somente em caso de alteração de um dos dois exames¹¹.

A medida do PSA é fundamental para o estadiamento do paciente com carcinoma de próstata. Vários estudos mostraram que cerca de 80% dos pacientes com concentração de PSA menor do que 4ng/mL possuem tumor restrito à próstata. Por outro lado, metade dos pacientes com PSA maior do que 10ng/mL apresentam extensão extra-capsular, e a maioria dos pacientes com PSA superior a 50ng/mL apresenta metástases para linfonodos pélvicos. Entretanto, exceto para valores extremos, o PSA não é suficientemente preciso para, de maneira isolada, estadiar o paciente⁸¹.

Espera-se que um paciente submetido à prostatectomia radical apresente PSA próximo a zero (até 0,2ng/mL) após o procedimento, já que toda a próstata teria sido removida. Vários estudos demonstraram que elevações dos níveis de PSA após a prostatectomia ocorrem meses a anos antes dos sinais clínicos de recorrência, indicando persistência da doença¹¹.

Ao contrário do que ocorre após a prostatectomia radical, pós-radioterapia, níveis detectáveis de PSA podem se originar de tecido prostático normal residual. Espera-se que a queda do PSA seja lenta e gradual, ocorrendo o nadir de meses até três anos após a radioterapia. Como a radioterapia provoca redução do volume prostático após a irradiação, o valor considerado como normal após a radioterapia é bem menor do que o padrão (4ng/mL), e muitos autores o definem como em torno de 1ng/mL¹¹.

Sabe-se que, com o aumento da idade, ocorrem modificações no epitélio prostático que acarretam um aumento da absorção do PSA para a corrente sanguínea. Portanto, os valores de PSA variam bastante nas diferentes faixas etárias⁹. Gomes¹⁰ cita como valor de referência 2,5ng/mL para homens até 50 anos e 5,0ng/mL para aqueles com idade superior a 50 anos.

Vários estudos têm sugerido a alteração do ponto de corte do PSA de 4,0ng/mL para 2,5ng/mL, indicando biópsia prostática nos pacientes que apresentem valores superiores. Isto porque uma parcela significativa dos homens que apresentam PSA sérico inicial entre 2,6ng/mL e 4,0ng/mL desenvolverá PSA superior a 4,0ng/mL no exame de seguimento, durante os próximos quatro anos. Então, embora o ponto de corte consensual para a identificação de biópsia seja 4,0ng/mL, estudos recentes sugerem que, em pacientes jovens, com próstata pequena e sem prostatite, a biópsia prostática seja considerada com valores de PSA acima de 2,5ng/mL⁹.

p53

O gene supressor de tumor p53, localizado no

cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer^{45,82}. A proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias no seu DNA, dando tempo para a sua reparação. A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral^{83,84}.

Para demonstrar sua importância, cita-se o fato de que mutações na proteína p53 são encontradas em cerca de 50% de todos os cânceres humanos, ou mais de 50 tipos de tumores⁴.

β2-Microglobulina

A β2-Microglobulina é uma glicoproteína de baixo peso molecular - 12Kd -, presente em todas as células nucleadas. Seu valor de referência no soro é 2,0µg/mL para pessoas até 60 anos e 2,6µg/mL após os 60 anos, sendo que pacientes com β2-Microglobulina maior do que 6,0µg/mL têm alto risco e pequena sobrevivência^{3,10}.

É indicado o uso deste marcador tumoral em linfomas não-Hodgkin, sendo índice de prognóstico independente; no mieloma múltiplo relaciona-se diretamente com a massa tumoral total e, isoladamente, é o mais importante fator de prognóstico⁸⁵.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir, pela revisão bibliográfica realizada, que o uso de marcadores tumorais é um exame complementar, devendo-se sempre, quando necessário a sua utilização, ser acompanhado de outros métodos para diagnóstico ou modificação terapêutica.

A despeito das inconsistências observadas, pode-se dizer que pacientes que inicialmente apresentam um marcador tumoral em nível elevado e que se normaliza com a intervenção terapêutica, invariavelmente, têm uma resposta favorável. Por outro lado, um marcador tumoral persistentemente elevado, ou em ascensão, associa-se à alta probabilidade de doença recorrente ou progressiva e deve ser visto como altamente suspeito de doença metastática.

REFERÊNCIAS

1. Capelozzi VL. Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão. *J Pneumol*. 2001;27(6):321-28.
2. Silveira AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.
3. Almeida JRC. Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade. São Paulo: Atheneu; 2004:61-72.
4. Mattos LL, Machado LN, Sugiyama MM, Bozzetti RM, Pinhal MAS. Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais. *Arq méd ABC*. 2005;30(1):19-25.
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. Alonzo TA. Standards for reporting prognostic tumor marker studies. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9053-9054.
7. Pacheco FA, Paschoal MEM, Carvalho MGC. Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica. *J Pneumol*. 2002;28(3):143-49.
8. Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2005;27(4):222-27.
9. Rosa GD, Barcellos GB, Carvalhal GF, Dornelles Neto, EJ. Marcadores tumorais em urologia. *Acta Médica (Porto Alegre)*. 2005;26:155-65.
10. Gomes FR. Marcadores tumorais (alcances e limites). *Acta Med Port*. 1997;10(1):75-80.
11. Guimaraes RC, Rodrigues VH, Pádua CAJ, Andrade FAF. Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. *Prática Hospitalar (Belo Horizonte)*. 2002;IV(23):1-8.
12. 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.
13. Doherty AP, Bower M, Christmas TJ. The role of tumour markers in the diagnosis and treatment of testicular germ cell cancers. *Br J Urol*. 1997;79(2):247-52.
14. Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;28(5):450-60.
15. 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.
16. Jacobs I, Bast Jr RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod*. 1989;4(1):1-12.
17. Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy. *Br J Cancer*. 2001;84(10):1301-307.
18. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willems PH, Aalders JG, et al. Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol*. 2000;78(1):16-20.
19. Rosenthal A, Jacobs I. Ovarian cancer screening. *Semin Oncol*. 1998;25(3):315-25.
20. 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.

21. Koonings PP, Schalerth JB. CA 125: a marker for persistent gestational trophoblastic disease? *Gynaecol Oncol.* 1993;49(2):240-2.
22. Kutluk T, Varan A, Erba B, Büyükpamukçu M. Serum CA 125 levels in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999;16(4):311-19.
23. Touitou Y, Bogdan A. Tumor marker in non malignant diseases. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1998;24(7):1083-1091.
24. Geraghty JG, Coveney EC, Sherry F, O'Higgins NJ, Duffy MJ. CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma. *Cancer.* 1992;70(12):2831-834.
25. Hayes DF, Tondini C, Kufe DW. Clinical applications of CA 15-3. In: Sell S. *Serological cancer markers.* New Jersey: Humana; 1992:281-307.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Malesci A, Tommasini MA, Bonato C, Bocchia P, Bersani M, Zerbi A, et al. Determination of CA 19-9 antigen in serum and pancreatic juice for differential diagnosis of pancreatic adenocarcinoma from chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1987;92(1):60-67.
30. Piantino P, Andriulli A, Gindro T, Pecchio F, Masoero G, Cavallini G, et al. CA 19.9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol.* 1986;81(6):436-39.
31. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer: principles & practice of oncology.* 6th ed. v. 1 e 2. Washington: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1190-237.
32. Peterli R. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129(3):77-79.
33. 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.
34. Chan DW, Beveridge RA, Muss H, Fritsche HA, Hortobagyi G, Theriault R, et al. Use of Truquant BR radioimmunoassay for early detection of breast cancer recurrence in patients with stage II and stage III disease. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2322-328.
35. Wells SA, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Ann Surg.* 1978;188(2):139-41.
36. J Isola J, Weitz S, Visakorpi T, Holli K, Shea R, Khabbaz N, et al. Cathepsin D expression detected by immunohistochemistry has independent prognostic value in axillary node-negative breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:36-43.
37. Aaltonen M, Lipponen P, Kosma VW, Aatoomaa S, Syrjänen K. Prognostic value of cathepsin expression in female breast cancer. *Anticancer Res.* 1995;15:1033-1037.
38. Derossi DR, Bacchi CE. Cathepsina D em carcinoma de mama: correlação com grau histológico e receptor de estrógeno. *J Bras Patol.* 1995;31:100-105.
39. Nakopoulou L, Lazaris AC, Baltas D, Giannopoulou I, Kavantzias N, Tzonou A. Prognostic evaluation of estrogen-regulated protein immunoreactivity in ductal invasive breast cancer. *Virchows Archiv.* 1995;427:33-40.
40. Göhring UJ, Scharl A, Thelen U, Ahr A, Crombach G, Titius BR. Prognostic value of cathepsin D in breast cancer: comparison of immunohistochemical and immunoradiometric detection methods. *J Clin Pathol.* 1996;49(1):57-64.
41. Göhring UJ, Scharl A, Thelen U, Ahr A, Crombach G. Comparative prognostic value of cathepsin D and urokinase plasminogen activator, detected by immunohistochemistry, in primary breast carcinoma. *Anticancer Res.* 1996;16(2):1011-1018.
42. Iwaya K, Tsuda H, Fukutomi T, Tsugane S, Suzuki M, Hirohashi S. Histologic grade and p53 immunoreaction as indicators of early recurrence of node-negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 1997;27(1):6-12.
43. Pujol P, Maudelonde T, Daures JP, Rouanet P, Brouillet JP, Pujol H, et al. A prospective study of the prognostic value of cathepsin D levels in breast cancer cytosol. *Cancer.* 1993;71(6):2006-2012.
44. Eng Tan P, Benz CC, Dollbaum C, Moore DH, Edgerton SM, Zava DT, et al. Prognostic value of cathepsin D expression in breast cancer: immunohistochemical assessment and correlation with radiometric assay. *Ann Oncol.* 1994;5(4):329-36.
45. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais. *Rev Bras Cancerol.* 2001;47(4):377-88.
46. Gold P, Friedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med.* 1965;121:439-62.
47. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). *Harrisons Principles of internal medicine.* Part five: oncology and hematology. Section 1: Neoplastic Disorders. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2004:240-50.
48. Mayer RJ, Garnick MB, Steele GD, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen (CEA) as a monitor of chemotherapy in disseminated colorectal cancer. *Cancer.* 1978;42(3 Suppl):1428-433.

49. American Society of Clinical Oncology (ASCO). 1997 Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16:793-95.
50. American Society of Clinical Oncology (ASCO). Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14(10):2843-877.
51. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med*. 1986;104:66-73.
52. 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.
53. Canevari S, Pupa SM, Ménard S. 1975-1995 revised anti-cancer serological response: biological significance and clinical implications. *Ann Oncol*. 1997;7(3):227-32.
54. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Semin Oncol*. 1999;26(5):556-60.
55. Von Kleist S. Molecular biological of the carcinoembryonic antigen. In: Ballesta AM, Torre GC, Bombardieri E, Gion M, Molina M, eds. Up dating on tumor markers in tissue and in biological fluids. Torino: Minerva Medica; 1993:283-97.
56. Veronesi U, Luini A, Costa A, Andreoli C. Mastologia oncológica. Milão: Medsi; 2002.
57. Gusterson BA, Gelber RD, Goldhirsch A, Price KN, Säv-Söderborgh J, Anbazhagan R, et al. Prognostic importance of c-erbB-2 expression in breast cancer. International (Ludwig) Breast Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(7):1049-1056.
58. Castiglioni T, Elsner B, Curutchet HP, Mostesions M, Debonis D. Análisis inmunohistoquímico de p53 y c-erbB-2 en el carcinoma de mama. *Medicina (B Aires)*. 1995;55:415-20.
59. Molland JG, Barraclough BH, GebSKI V, Milliken J, Bilous M. Prognostic significance of c-erbB-2 oncogene in axillary node-negative breast cancer. *Aust N Z J Surg*. 1996;66:64-70.
60. Haerslev T, Jacobsen GK. c-erbB-2 oncoprotein is not an independent prognostic parameter in primary breast carcinoma. An immunohistochemical study. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand*. 1994;102(8):612-22.
61. DePotter CR, Scherlffhout AM. The neu-protein and breast cancer. *Virchows Archiv*. 1995;426:107-15.
62. Weiner DB, Nordberg J, Robinson R, Nowell PC, Gazdar A, Greene MI, et al. Expression of the neu gene-encoded protein (p185neu) in human non-small-cell carcinomas of the lung. *Cancer Res*. 1990;50:421-25.
63. Kern JA, Schwartz DA, Nordberg JE, Weiner DB, Greene MI, Torney L, et al. P185neu expression in human lung adenocarcinoma predicts shortened survival. *Cancer Res*. 1990;50:5184-191.
64. Osaki T, Mitsudomi T, Oyama T, Nakanishi R, Yasumoto K. Serum level and tissue expression of c-erbB-2 protein in lung adenocarcinoma. *Chest*. 1995;106:157-62.
65. Brandt-Rauf PW, Luo JC, Carney WP, Smith S, DeVivo I, Milling C, et al. Detection on increased amounts of the extracellular domain on the c-erbB-2 oncoprotein in serum during pulmonary carcinogenesis in humans. *Int J Cancer*. 1994;56:383-86.
66. Rodenhuis S. Ras and human tumors. *Semin Cancer Biol*. 1992;3:241-47.
67. Bos J. Ras oncogenes in human cancer: a review. *Cancer Res*. 1989;49:4682-689.
68. Rodenhuis S, Slebos RJ. Clinical significance of ras oncogene activation in human lung cancer. *Cancer Res*. 1992;52(9 Suppl):2665s-669s.
69. Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesco O, Kooistra A, Stam J, Heijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med*. 1990;323:561-65.
70. Moore BW, McGregor T. Chromatographic and electrophoretic fractionation of soluble protein of brain and liver. *J Biol Chem*. 1965;240:1647-653.
71. Schmechel D, Marangos PJ, Brightman M. Neurone-specific enolase is a molecular marker for the peripheral and central neuroendocrine cells. *Nature*. 1978;276:834-36.
72. Esscher T, Steinholtz L, Bergh J, Nöu E, Nilsson K, Pahlman S. Neurone specific enolase: a useful diagnostic serum marker for small cell lung carcinoma of the lung. *Thorax*. 1985;40:85-90.
73. Paschoal MEM, Bethlem NM. The value of serum neuron-specific enolase in the valuation of small cell lung cancer [Abstract]. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:A525.
74. Paschoal MEM. Correlation between serum neuron-specific enolase and prognostic factors in small-cell lung cancer [Abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;150:A163.
75. Fischbach W, Jany B, Nelkenstock R. Bedeutung der neurispezifischen enolase (NSE) in diagnostik von bronchialkarzinomen und neuroendocrinen tumoren. *Dtsch Med Wochenschr*. 1986;111:1721-725.
76. Cooper EH. Neuron-specific enolase: a marker of (small cell) cancers of neuronal and neuroendocrine origin. *Biomed Pharmacother*. 1985;38:165-66.
77. Akoun GM, Scarna HM, Milleron BJ, Benihou MP, Herman DP. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy for small cell lung cancer. *Chest*. 1985;87:38-43.
78. Liippo KK, Terho T. Concomitant monitoring of serum neuron-specific enolase and creatine kinase BB in small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 1991;30:321-24.
79. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. *Semin Oncol*. 1987;14:102-38.
80. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994;152:1358-68.
81. Lange PH. Tumor markers in prostate cancer. In: Raghavan D, Scher HI, Leibel AS, Lange P (eds). Principle and practice

- of genitourinary oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
82. Figueiredo LC, Cordeiro LN, Arruda AP, Carvalho HDE, Ribeiro EM, Coutinho HDM. Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo. *Rev Bras Cancerol.* 2003;49(3):179-83.
83. Barbareschi M, Leonardi E, Mauri FA, Serio G, Palma PD. P53 and c-erb-2 protein expression in breast carcinomas: an immunohistochemical study including correlations with receptor status, proliferating markers, and clinical stage in human breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 1992;98:408-18.
84. Nagai MA. Alterações genéticas em câncer de mama. *Rev Bras Mastol.* 1995;5:31-41.
85. Greipp PR, Lust JA, O'Fallon L, Katzman JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and β 2-microglobulin predict survival of independent thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood.* 1993;81:3382-387.

Abstract

Tumor markers are macromolecules present in either the tumor itself, the blood, or other biological fluids. Their appearance and/or changes in their concentration are related to cancer cell genesis and growth. This article presents a review of the Brazilian and international literature on the role of tumor markers in clinical management of cancer and their importance as tools in diagnosis, staging, treatment choice, recurrence, and clinical prognosis. Based on the literature review as a whole, declining or stabilized tumor marker levels indicate a favorable response, while those that remain high or increase should be viewed as reflecting recurrent or metastatic disease.

Key words: Tumor markers, Specificity, Sensitivity, Diagnosis