

AVANÇOS MÉDICOS: MARCADORES TUMORAIS VERSUS CARCINOMA DE MAMA

ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO ¹, PATRÍCIA MONTEGGIA ²,
FREDERICO FUHRMEISTER ², ALEXANDRE BASSO ², DANIEL PEDRINI
SIQUEIRA ²

Resumo

Os autores propõe uma revisão sobre o Marcador Tumoral CA 15.3 e o Carcinoma de mama. Entre muitos marcadores já testados nesta doença, o CA 15.3 é o que tem apresentado os melhores resultados.

Contudo não podemos considerar o CA 15.3 como ideal, por sua baixa sensibilidade para doença precoce. Muitos estudos ainda devem ser feitos sobre o tema câncer de mama X marcadores tumorais.

Palavras Chave: Marcadores tumorais; carcinoma de mama.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama constitui a neoplasia maligna mais freqüente nas mulheres de países desenvolvidos, principalmente europeus, tanto que uma em quinze alemãs terá câncer de mama no decorrer de sua vida; sendo também a principal causa de morte de mulheres de 35 a 54 anos (1). No Brasil é a terceira neoplasia mais diagnosticada nas mulheres (16,6%) ficando atrás do câncer de pele e colo uterino respectivamente, contudo é a segunda em mortalidade (os tumores de colo uterino são a primeira causa de mortalidade por câncer nas mulheres brasileiras). No Rio Grande do Sul é a segunda neoplasia mais diagnosticada, 19,5% (pele está em primeiro lugar), mas é a primeira em mortalidade. A maior incidência se concentra dos 40 aos 60 anos (2).

Esta elevada incidência do carcinoma de mama tornou-se um incentivo à busca de mecanismos para o diagnóstico e controle da doença, principalmente de marcadores tumorais que detectem a doença precocemente. Deste modo os casos de cancer incipiente poderiam ser tratados precocemente, possivelmente aumentando as taxas de sobrevivida e diminuindo a morbidade e mortalidade desta neoplasia.

Desde o início da década de 80 busca-se um marcador tumoral para o câncer de mama que tenha sensibilidade e especificidade ideais. Temos como proposta, com este artigo, fazer uma breve apresentação dos diferentes marcadores que já foram ou ainda estão sendo utilizados no controle da neoplasia mamária e fornecer dados daquele que até então mais tem se aproximado destes objetivos, o CA 15.3 (carcinoma - associated antigenic determinant), que será melhor apresentado a seguir.

Um dos primeiros marcadores utilizados no auxílio ao tratamento do carcinoma de mama avançado foi o Antígeno Carcino-Embriônico (CEA). Onde a elevação sérica deste no pré e/ ou pós-operatório parece estar associada a um prognóstico mais reservado; contudo o CEA está elevado somente em um terço dos casos com metástases demonstráveis clinicamente, e em três quartos das pacientes com doença avançada, sendo, portanto de baixa sensibilidade nos casos de doença inicial e de especificidade duvidosa, já que o CEA constitui-se de um antígeno derivado de adenocarcinoma de cólon humano e podemos encontrá-lo elevado em diversas patologias (1,3,4,5,6).

Muitos outros marcadores permanecem em estudo, são eles:

“Tissue polypeptide antigen” (TPA), que é um

¹ Mestrando do curso de pós-graduação da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA), ² Doutorandos da FFFCMPA —Correspondências, enviar para: Dr. Ernesto de Paula Guedes neto, Rua Luciana de Abreu, 323 cj. 501, Bairro Moinhos de Vento, Porto Alegre - RS. CEP 90570-060.

indicador da atividade tumoral de uso discutível no câncer de mama devido as altas taxas de falso positivo e a pouca especificidade na doença em fase inicial (7,8). Apesar de mostrar-se bem mais sensível que o CEA nos estudos de Birkmayer e Paletta (9).

“Mucin-like carcinoma associated antigen” (MCA), de aplicação no prognóstico e não no diagnóstico de tumores loco-regionais, e geralmente coincidente com o CA 15.3, estando os dois elevados no soro das mesmas pacientes onde ambos foram testados, contudo, sua desvantagem é elevar-se na doença benigna da mama em até 15,8% dos casos (falsos positivos). Entretanto nestes casos apresenta uma concentração inferior às taxas quando comparadas aos casos de câncer (3,10,11).

CA 27.29, que está elevado em 59,5% das pacientes com doença mamária clinicamente detectável, portanto com baixo valor no controle precoce da doença (12).

CA 125 é um marcador tumoral de utilidade na monitorização de pacientes em tratamento para carcinoma de ovário. Estudos foram realizados tentando avaliar sua utilidade no câncer de mama, onde mostrou-se superior ao CEA, mas inferior ao CA 15.3, sendo também útil só na monitorização da resposta terapêutica das pacientes, pois somente eleva-se em 59% dos casos de doença clinicamente detectável (12,13).

CA 549 que mostra-se elevado no soro de pacientes com câncer de mama progressiva, contudo não mostrou-se superior ao CA 15.3, pois tem baixa sensibilidade para detecção de doença precoce, apesar do alto valor preditivo positivo (0,93), provando sua alta especificidade pela doença (14,15).

SP2, que pode elevar-se nas mulheres com neoplasia mamária ou com outras neoplasias, mas é pouco sensível (14).

Hidroxiprolina e Fosfatase Alcalina também foram testadas, sendo de sensibilidade inferior ao CA 15.3 (6).

Catepsina-D (CAT-D) que mostrou relação com a histologia tumoral, sendo tanto mais elevada no soro quanto mais indiferenciado o tumor, sugerindo um pior prognóstico, contudo na detecção da doença também não foi de valor significativo (16).

O CA 15.3 é uma glicoproteína de alto peso molecular, de cerca de 290 KD, encontrada na membrana e no citoplasma de células tumorais da mama humana. Esta expressa por dois anticorpos monoclonais, o 115D8 e o DF3. O anticorpo 115D8 foi descrito por Hilkens e cols, e é uma IgG₂ que

detecta antígeno presente em muitas células carcinomatosas e algumas células epiteliais normais. O DF3 é uma IgG₁, definida por Kufe e cols que usou anticorpo monoclonal murino preparado frente a membrana de uma fração enriquecida de carcinoma mamário humano (17).

A literatura considera que 30 U/ml é a medida padrão de limite para normalidade. Sendo considerados positivos os exames com resultados superiores a 30 U/ml de CA 15.3 no soro das pacientes (11,18,19,10), contudo alguns autores preferem usar outros valores mais baixos, como 25 U/ml (1,8), diminuindo, deste modo, a especificidade e aumentando a sensibilidade do exame.

O CA 15.3 encontra-se elevado principalmente nas pacientes com doença em estádios mais avançados, geralmente com doença clinicamente detectável. No estágio I (de acordo com a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO), se encontra positivo em 0 a 5% dos casos; em 6 a 29% dos casos em estágio II; 11 a 32% em estágio III e 45 a 95% dos casos em estágio IV (1,13). Nos casos de doença metastática, o CA 15.3 mostrou-se mais sensível que o CEA (1), sendo de valor preditivo no diagnóstico precoce das metástases pois antecede o surgimento clínico destas, entretanto não mostra relação entre seus níveis séricos e o surgimento de metástases únicas ou múltiplas. Vários estudos evidenciaram que o CA 15.3 está elevado em 0 a 35% dos casos em que o tumor está localizado e em 68 a 100% quando a neoplasia é metastática. Os valores mais elevados de CA 15.3 foram encontrados nos pacientes com metástases ósseas, pulmonares e em múltiplos órgãos (1,18,20).

Byrne e cols. (21), em estudo com 39 pacientes em estágio I avaliaram a correlação entre os receptores para o estrogênio e os marcadores CA 15.3 e MCA e concluíram que nenhum deles pode predizer o “status” dos receptores para estrogênio nas pacientes com neoplasia inicial da mama.

Todavia o CA 15.3 não se mostra elevado somente no câncer mamário. Está aumentando em outros tumores, como carcinoma de colo de útero e endométrio, onde há 10% e 15%, respectivamente, de positividade nos estádios I e II. No carcinoma de ovário, nos estádios III e IV, é positivo em cerca de 70% dos casos (20). Em neoplasias não ginecológicas, como pulmão e intestino grosso também há elevação dos níveis em 7,1% e 10,5% dos casos respectivamente (12).

Algumas doenças benignas também mostram elevação sérica de CA 15.3, como doença hepática

crônica e doença fibrocística da mama (12,22). Foi constatada também elevação sérica de CA 15.3 em 8% das gestantes normais (20).

Collazos e cols (23) afirmam que o CA 15.3 pode ser usado como marcador tumoral na prática oncológica, mesmo com o fato das doenças hepáticas benignas (especialmente a cirrose) aumentarem de modo moderado os níveis séricos do marcador, porém o médico deve ter este aspecto sempre em mente para não incidir em um erro de diagnóstico e/ou prognóstico.

A importância prognóstica do CA 15.3 se concentra na avaliação e monitorização das pacientes com câncer de mama, onde sua elevação muitas vezes precoce precede o surgimento clínico de metástases tumorais em até seis meses (19,24). A medida sérica do marcador, feita periodicamente, em intervalos de 3 a 6 meses em pacientes tratadas ou sob tratamento para neoplasia mamária nos informa que: níveis persistentemente altos em pacientes com doença metastática significa que as metástases não estão cedendo ao tratamento, principalmente as ósseas, sendo o prognóstico reservado; pacientes que demonstravam queda dos níveis séricos de CA 15.3 durante o tratamento tem melhor prognóstico, significando que estão mostrando resposta ao tratamento instituído e a doença está cedendo (na maioria das vezes o tratamento consiste de cirurgia, mais radioterapia e mais quimioterapia, variando o esquema conforme o centro onde se realizou o estudo); pacientes sem sintomas clínicos, mas com níveis persistentemente elevados justifica uma intervenção terapêutica precoce (18,19,6,8).

Concluimos que o CA 15.3 parece ser, até o momento, o melhor antígeno de que dispomos como marcador tumoral para o câncer de mama no que diz respeito à avaliação inicial e seguimento das pacientes sob tratamento ou pós-tratamento. Dentre suas desvantagens está o custo elevado, semelhante ao que ocorre com a grande maioria deste tipo marcadores tumorais. Isto o torna impróprio para o rastreamento de carcinoma mamário, mesmo nos países desenvolvidos. Entretanto a busca de meios para a realização do diagnóstico precoce da neoplasia e acompanhamento das recidivas é extremamente importante, sendo, portanto, indispensável o desenvolvimento de um marcador "ideal", que permita o diagnóstico da doença ainda inicial, quando a morbi-mortalidade são pequenas.

SUMMARY

The authors propose a review about Tumor Marker CA 15.3 and Breast Cancer. Among different tumor markers that have been used in the Breast Cancer the CA 15.3 has showed the best results.

Otherwise, until that moment we can't consider the CA 15.3 as an ideal tumor marker, because it has a low sensibility to diagnosis early disease. New researchs should be done about breast cancer and tumor markers

Key Words: Tumor markers; breast cancer.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- SAFI F; KOHLER I; ROTTINGER E; SUHE P; BEGER HG. Comparison of CA 15.3 and CEA in diagnosis and monitoring of breast cancer. *Int J Biol Markers*, 1989; 4: 207-14.
- Instituto Nacional do Câncer - Ministério da Saúde. Registro Nacional de Patologia Tumoral. Diagnóstico de Câncer no Brasil 1981/85.
- BOCCARDO F; BOMBARDIERI E; ZANARDI S; VALENTI G; ZANABONI F; VALTOLINA M; SEREGNI E; CRIPPA F. Preliminary study on serum levels of mucinous like cancer antigen (MCA) in patients with breast disease: comparison with CEA. *Int J Biol markers* 1991; 6: 12-20.
- LOPRINZI CL; TORMEY DC; RASMUSSEN P; FALKSON G; DAVIS TE; FALKSON HC; CHANG AYC. Prospective evaluation of carcinoembryonic antigen levels and alternating chemotherapeutic regimes in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 46-56.
- MUGHAL AW; HORTOBAGYI GN; FRITSCHER HA; BUZDAR AU; YAP HY; BLUMENSCHNEIN GR. Serial plasma carcinoembryonic antigen measurement during treatment of metastatic breast cancer. *JAMA* 1983; 249: 1881-1886.
- FRANCINI G; MONTAGNANI M; PETRIOLI R; PAFFETTI P. MARSILI S; LEONE V. Comparison between CEA, TPA, CA 15.3 and Hydroxyproline, alkaline phosphatase, whole body retention of ^{99m}Tc in the follow-up of bone metastases in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 65-72.
- CAPONIGRO F; IAFFAIOLI RV; PAGLIARULO C; PLACIDE S; FRASCI G; UNGARO B; MATANO E; BIANCO AR. CA 15.3 in human breast cancer. Comparison with tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA). *Int J Biol Markers* 1990; 5: 73-6.
- BHATAVDEKAR JM; TRIVEDI SN; SHAH NG; PATEL DD; KARELIA NH; SHUKLA MK; GHOSH N; VORA HH. Comparison of prolactin, CA 15.3 and TPA in breast carcinoma. *Int J Biol Markers*, 1989; 4: 150-6.
- BIRKMAYER JGD; PALETTA B. New strategies for follow up of breast cancer patients using CEA, TPA, CA 15.3 and CA 50. *Human Tumor Markers* 1987: 621-30.

10. MOLINA R; FILELLA X; MENGUAL P; PRATS M; ZANON G; DANIELS M; BALLESTA AM. MCA in patients with breast cancer: correlation with CEA and CA 15.3 *Int J Biol Markers* 1990; 5: 14-21.
11. SORIANO A; ALLENDE MT; VIZOSO F; GGARCIA JF; VIVANCIO J; RUIBAL A. MCA and CA 15.3 serum levels in non-malignant diseases. Some preliminary results. Letter to the Editor. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 46-47.
12. JENSEN JL; MACLEAN GD; SURESH MR; ALMEIDA A; JETTE D; LLOYD S; BODNAR D; KRANTZ M; LONGENECKER BM. Possible utility of serum determinations of CA 125 and CA 27-29 in breast cancer management. *Int J Biol Markers* 1990; 6: 1-6.
13. OMAR YT; BEHBEHANI AE; AL-NAQEEB N; MOTAWY MM; FOUDEH MO; AWWAD AH; NASRALLA MY; SZYMENDERA. Preoperative and longitudinal serum levels of CA 125 and CA 15.3 in patients with breast cancer. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 81-6.
14. TORRES M; JIMENEZ-HEFFERNAN A; GARCIA A; VALVERDE A; MATEO A. CA 549 and SP2: new tumor markers in breast cancer. Letter to the Editor. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 97-98.
15. DNISTRIAN AM; SCHWATZ MK; GREENBERG EJ; SMITH CA; DORSA R; SCHWARTZ DC. CA 549 as a marker in breast cancer. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 139-43.
16. KUTE TE; ZBIERANSKI N; LONG R; POELING K. Proteases and other prognostic markers in node negative breast cancer; 14th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium 1991; Abstract 183.
17. SCARAMUZZI M; AMOROTTI C; DE PALMA M; FALCHI AM; BALDINI E; DE MARIA D; CASOLO P. Clinical evaluation of CA 15.3 in the post-operative follow-up of breast cancer patients. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 22-26.
18. SCARAMUZZI M; AMOROTTI C; DE PALMA M; FALCHI AM; DE MARIA D; CASOLO P. Prognostic significance of CA 15.3 in metastatic breast cancer. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 35-37.
19. RHODE PS; SCHULZ KD; STURM G; FRICK AR; PRINTZ H. CA 15.3 as a tumor marker in breast cancer. *Int J Biol markers* 1987; 2: 135-42.
20. VIZOSO F; ALLENDE MT; FUEYO A; VIGAL G; MORAN MG; RUIBAL A. CA 15.3 behavior in cystic breast disease. Letter to the editor. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 181-182.
21. BYRNE J; HORGAN PC; ENGLAND S; CALLAGHAN J; GIVEN HF. An evaluation of the usefulness of primary tumour expression of MCA and CA 15.3 as prognostic indicators in breast carcinoma. *Eur J of Surg Oncol* 1992; 28 (3): 230-34.
22. HAYES DF; ZURAWSKI VR; KUFE DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembionic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1542-50.
23. COLLAZOS; GENOLLA J; RUIBAL A. CA 15.3 in nonmalignant liver diseases. *Int J Biol Markers* 1991; 6: 188-92.
24. ZANCO P; ROTA G; SPORTIELLO V; BORSATO N; FERLIN G. Diagnosis of bone and liver metastases in breast cancer comparing tumor markers and imaging techniques. *Int J Biol Markers* 1989; 4: 103-105.