

Marcadores tumorais e a cérvix uterina

ERNESTO DE PAULA GUEDES NETO¹, GUSTAVO GOMES DA SILVEIRA²

Departamento de Ginecologia da FFFCMPA.

Introdução

Até a década passada, o uso de marcadores tumorais em ginecologia oncológica esteve ligado basicamente à gonadotrofina coriônica humana (HCG), no seguimento das neoplasias trofoblásticas: ao antígeno câncer 125 (Ca 125), nas patologias serosas do ovário, e ao alfa-fetoproteína (AFP), no seguimento dos tumores do seio endodérmico.

Entretanto, com a identificação dos anticorpos monoclonais e a intensa pesquisa na busca de novos marcadores tumorais, a monitorização das neoplasias malignas ganhou um novo impulso.

Devido ao relativo controle das neoplasias de cérvix uterina através da colposcopia e ao teste de Papanicolaou, os marcadores tumorais ficaram relegados a um segundo plano como método de *screening*. Nos casos de lesões invasivas do colo uterino tornou-se necessário um adequado método para definir o status da doença. E, no *follow-up*, para o diagnóstico precoce das recidivas.

Até então o estadiamento das neoplasias invasivas de cérvix vinha sendo feito através dos métodos radiológicos e do estadiamento cirúrgico. Apesar de uma das características principais das neoplasias do colo uterino ser a invasão local, em muitos casos os métodos convencionais não oferecem uma informação correta sobre a possibilidade de recidiva local e à distância da neoplasia.

Kato, em 1977, isolou uma subfração do antígeno TA-4 em metástases hepáticas de carcinoma epidermóide da cérvix uterina. Este novo marcador tumoral foi denominado "Scamous Cell Carcinoma associated antigen" (SCC) [1].

O antígeno TA-4 é uma glicoproteína, com peso molecular de 48.000 daltons, usualmente identificado em células de tecido escamoso normal ou maligno, e em alguns casos de adenocarcinoma de cérvix. Existem 14 subfrações do TA-4. Conforme as características isoeletricas, a subfração ácida de pH (5,9-6,2) é a mais encontrada nos tecidos e plasma de pacientes com carcinoma epidermóide de cérvix [2, 8].

Através de radioimunoensaio, Kato dosou os níveis do SCC em mulheres consideradas híginas. Este valor foi proposto como limite para o controle dos níveis plasmáticos do SCC (2 ng/ml) [1, 5]. Entretanto, Duk [4], num grupo-controle de 85 mulheres pré-menopáusicas, observou que o limite de normalidade para o percentil 95 desta população foi 2,5 ng/ml.

Usando-se como limite normal de 2 ng/ml, os valores plasmáticos, segundo a literatura, podem apresentar níveis anormais em até 13,4% da população em geral [2]. E alterados no pré-tratamento em 14% das pacientes com carcinoma *in situ* e de 37% a 90% das pacientes com carcinoma epidermóide invasor [1, 2, 6]. Esta variabilidade de achados está intimamente relacionada: à relação tamanho do tumor, à profundidade da invasão da lesão, à presença de metástase linfonodal e ao estágio da doença [4]. Nos casos de carcinoma adenoescamoso da cérvix do SCC encontra-se elevado em 50% das pacientes [1].

O SCC não apresenta variações significativas no plasma de pacientes com lesões iniciais de cérvix, ou seja, NIC e Ca *in situ*. Parece também não apresentar alterações significativas em lesões no estágio I, configurando uma escassa sensibilidade como método de *screening* [2, 18]. Entretanto, este marcador tumoral é um excelente rastreador de metástases ou de recidivas. Nos casos de Ca invasor a elevação plasmática dos níveis de SCC é significativamente maior nas pacientes estádios II, III e IV. Segundo Duk [1], 37% das pacientes com lesões estágio Ib e 90% das estágio IV apresentam níveis plasmáticos pré-tratamento elevados. No mesmo estudo Duk observou que 37% das pacientes com metástases linfonodais apresentaram níveis elevados do marcador tumoral pré-tratamento. Alguns autores consideram os níveis de SCC pré-tratamento como fator prognóstico [1, 4].

Entretanto, a literatura relata que podemos observar níveis alterados de SCC plasmático em pacientes portadoras de processos hiperqueratócitos de pele com componente inflamatório. Segundo Duk [3], encontra-se elevado em 83% das pacientes com psoríase e em 80% das portadoras de eczemas. Níveis elevados do

¹Pós-Graduando do Curso de Clínica Cirúrgica; ²Prof. Titular do Departamento de Ginecologia da FFFCMPA. Endereço do autor para correspondência: Rua Luciana de Abreu, 323, Conj 501 - Porto Alegre - RS - CEP 90570-060.

antígeno também foram identificados em 24 a 53% de pacientes com neoplasia epidermóide de laringe, esôfago e pulmão [6]. Sijde [7] constatou níveis elevados em 25% das pacientes com lesões benignas de pele.

Após o tratamento, torna-se evidente o real valor deste marcador tumoral. Embora o diagnóstico inicial do carcinoma de cérvix seja fácil, a monitorização da recorrência, que geralmente ocorre na região central, torna-se difícil.

O SCC diminui significativamente no pós-tratamento, seja ele cirúrgico ou radioterápico.

As pacientes submetidas inicialmente ao tratamento cirúrgico apresentam, nas primeiras quatro horas seguintes à intervenção, níveis plasmáticos elevados, mesmo as que apresentavam níveis normais pré-tratamento [1, 2]. Os valores retornam aos níveis normais no período de uma semana.

Rohde [2] constatou que, nos casos de linfonodos comprometidos e SCC elevado no pré-tratamento, os níveis do antígeno voltaram ao índice normal, o que sugere a radicalidade do procedimento. Baseados neste achado podemos considerar que a dosagem do SCC no pós-operatório imediato pode ser um adequado instrumento para avaliação da radicalidade cirúrgica.

Nas pacientes submetidas à radioterapia a queda dos níveis ocorre mais lentamente, atingindo os valores normais em torno de 4 a 6 semanas de tratamento [1, 2].

A alteração dos níveis plasmáticos no *follow-up* possui uma sensibilidade que atinge os 79% e a especificidade atingindo 90%, independente do estágio da doença [4]. Crombach [6] considera que a sensibilidade do SCC para as recidivas pode chegar a 100%. Para Duk [4] o valor preditivo de uma simples elevação dos níveis plasmáticos do SCC para o diagnóstico precoce da recorrência é de 49%. O valor preditivo do aumento de dois valores consecutivos do SCC no *follow-up* é de 75% [4]. A persistência elevada dos valores plasmáticos ou até mesmo a presença de um pico plasmático são fortes indícios de recidiva local ou à distância [17]. O SCC segundo Meier pode preceder em um a sete meses o diagnóstico clínico ou radiológico da recidiva [1].

O antígeno carcinoembrionário (CEA), usualmente relacionado às patologias do trato gastrointestinal ou hepáticas, é um outro instrumento que pode ser útil na ginecologia oncológica. Utiliza-se como valor plasmático referencial normal 15 μ /ml [12]. O CEA quando associado ao SCC no *follow-up* das pacientes com Ca epidermóide de cérvix encontram-se elevados em 90% das recidivas [1].

Em um estudo baseado nos níveis plasmáticos de SCC e CEA em pacientes estágio avançado de neoplasia de cérvix, que foram submetidas à quimioterapia, Meier [5] observou que os casos de res-

posta terapêutica, após o segundo ciclo, apresentaram redução nos níveis plasmáticos dos dois marcadores tumorais. A remissão clínica não foi obtida, nas pacientes em que os valores não diminuíram ou se elevaram durante o curso terapêutico.

Os marcadores SCC e CEA podem ser armas importantes na avaliação da eficácia da terapia proposta às pacientes, principalmente na monitorização da resposta e seleção dos possíveis casos que serão submetidos à quimioterapia. Conseqüentemente, diminuindo os riscos dos efeitos secundários do tratamento em pacientes com tumores resistentes à terapia.

O colo uterino, como estrutura do trato genital, está vinculado às alterações promovidas pelos hormônios ovarianos, principalmente o estrogênio.

A presença de receptores estrogênicos (Er) nas células basais do epitélio pavimentoso da cérvix, endocérvix e junção escamocolunar já está documentada, bem como as variações da quantidade de receptores Er durante o ciclo menstrual [10, 20].

Nonogaki [10] observou a relação entre a presença de receptores Er e as lesões pré-invasivas e invasivas da cérvix uterina. Não se identificam receptores estrogênicos nos casos de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e neoplasias invasivas, particularmente nos casos de associação das NIC com o vírus papova humano (HPV) tipos 16 e 18. Acredita-se estar esta alteração inicialmente relacionada à perda das características nucleares e citoplasmáticas das células neoplásicas. Entretanto, alguns autores relacionam a presença de algumas células neoplásicas com receptores estrogênicos. Porém a não identificação destes receptores, especialmente em tecidos de lesões de cérvix uterina, parece estar relacionado com processos neoplásicos [10].

Em um estudo baseado na presença de receptores do fator de crescimento (EGF) na cérvix, Maruo [13] constatou que as lesões neoplásicas do colo apresentaram níveis alterados dos receptores EGF. Parecem ser produzidos somente por células neoplásicas [16]. As lesões do tipo NIC apresentaram receptores positivos em 85,7% das biópsias, 75% dos "ca *in situ*" e 44% dos tecidos com câncer invasor. Por outro lado, as biópsias de cérvix normal não demonstraram a presença de receptores EGF. Nesta série observou-se que as biópsias cervicais das pacientes com lesões invasivas submetidas à radioterapia apresentaram níveis decrescentes destes receptores [13]. Apesar do estudo ser ainda bastante inicial, este novo marcador poderá ser um eficaz método de *screening* das lesões neoplásicas da cérvix.

Nos casos de adenocarcinoma de cérvix o CEA está alterado em 48% dos casos [11]. Em outras séries este índice chega de 60 a 75% [1, 4].

Como os demais marcadores, o CEA não possui especial capacidade como método de *screening* para

os adenocarcinomas de colo. Porém os seus níveis plasmáticos estão diretamente relacionados à presença de linfonodos comprometidos por metástases [11].

O antígeno câncer 125 (CA-125), identificado nas lesões não mucinosas do ovário, patologias peritoneais e outras, ocupa lugar de destaque como marcador tumoral nas neoplasias tipo adenocarcinoma de cérvix. Os níveis plasmáticos do CA-125 estão alterados em 75% dos casos, tanto na recidiva como no pré-tratamento [8]. Alguns autores consideram este marcador como o marcador tumoral do adenocarcinoma de cérvix [11, 12]. Beneti [19] correlacionou a queda dos níveis plasmáticos do CA-125 em 80% dos casos com resposta à quimioterapia.

Segundo Duk [12], nas pacientes estágio Ib o valor pré-operatório do CA-125 está diretamente relacionado à sobrevida em cinco anos. Em 95,6% das pacientes que apresentavam níveis normais de CA-125 pré-tratamento, as mesmas estavam vivas após cinco anos, contra 52,4% das pacientes com valores elevados no pré-operatório.

No carcinoma adenoescamoso, alguns autores referem que identificaram níveis elevados de SCC em até 50% dos casos [1, 4]. Entretanto, o CEA associado ao SCC estão alterados em 89% dos casos [1].

Duk [12] relacionou o grau de invasão vascular das lesões, muito comum no carcinoma adenoescamoso, e os níveis plasmáticos de CA-125. Nesta série se observou que o CA-125 foi um importante fator prognóstico e um indicador implícito da agressividade do tumor.

O uso de marcadores tumorais na ginecologia oncológica é uma realidade. Nas lesões do colo uterino, a citologia e a colposcopia, até os dias de hoje, são os métodos de *screening* com melhor sensibilidade para o diagnóstico das neoplasias iniciais e invasivas. Entretanto a utilização dos marcadores tumorais tornou-se um importante mecanismo de estadiamento e monitorização da terapia em pacientes com neoplasias malignas ginecológicas.

Referências bibliográficas

1. MEIER W. Experiences with SCC antigen: a new tumor marker for cervical carcinoma. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25(11): 1555-1559.
2. ROHDE S, SCHULZ K, HAFNER H, PRINZ H, KUZIG H. The course of squamous cell carcinoma antigen and CEA as prognostic criteria for response to chemotherapy in cervix cancer. *The International Journal Biological Markers*, 1988; 3(2): 87-94.
3. DUK J. Elevated levels of SCC antigen in patients with a benign disease of the skin. *Cancer* 1984; 64: 1652-1656.
4. DUK J. SCC antigen in cervical cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 39: 186-194.
5. MEIER W, EIERMANN W, STEIBER P, FATEH-MOGHADAM A, SCHNEIDER A. *Gynecol Oncol* 1990; 38: 6-11.
6. CROMBACH G. *Cancer* 1989; 63: 1337-1342.
7. VAN DER SIJDE R. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 227-232.
8. DODD J. Cervical carcinoma a comparison of four potential biochemical tumor markers. *Gynecol Oncol* 1989; 32: 248-252.
9. MALKINA. Tumor markers. *The Basic Science of Oncology*. 1ª Ed. 192-196.
10. MONOGAKI H. Estrogen receptor in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix. *Cancer* 1990; 66: 2620-2627.
11. LEMINEN A. Tumor markers: Cervical adenocarcinoma. *Gynecol Oncol* 1990; 65: 358-363.
12. DUK J. Adenocarcinoma of uterine cervix. *Cancer* 1990; 65: 1830-1837.
13. MARUO T, MASAOKI Y, LADINES-LLAVES C, MOCHINZUKI M. Immunohistochemical demonstration of elevated expression of epidermal growth factor receptor in the neoplastic changes of cervical schamous epithelium. *Cancer* 1992; 69(5): 1182-1187.
14. HYUN J. Urinary gonadotropin fragment a new tumor marker. *Gynecol Oncol* 1989; 38: 66-70.
15. NORTON J. Carcinoembryonic antigen. *Ann Surg* 1991; 213(2): 95-97.
16. KOHLER M, WINTER HO, JANZI I, WAGNER E, BAUKNECHT T. The expression of EGF receptors in ovarian and cervical carcinomas and their potential clinical significances. *Anticancer Res* 1989; 9(6): 1537-1547.
17. TOLINO A, DI SERIO C, BORRUGO G, RICCIO S, PIRAGINE L, MONTENAGO V. Determination of squamous cell carcinoma antigen in the blood of patients with cancer of uterine cervix. *Minerva Gynecol* 1989; 41(7): 349-352.
18. HSIEH C, CHANG D, HUANG S, YEN M, JUANG G, DUANG P. Serum squamous cell carcinoma antigen in gynecologic malignancies with special reference to cervical cancer. *Taiwan I Hsueh Hui Tsa Chih*, 1989; 88(6): 797-800.
19. BENEDETTI P, SCAMBIA G, BAIOCCHI G, SONSINI C, GREGGI S, BATTAGLIA F, MANCUSO S. Circulating tumor markers in cervical cancer. *Tumor Biol* 1989; 10(2): 109-116.
20. CANO A, SERRA V, RIVERA J. Expression of estrogen receptors associated protein in the human cervix during the menstrual cycle and menopause. *Fertil Steril* 1990; 54(6): 1058-1064.