



INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ



**MARCADORES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

KATIA CRISTINA DA SILVA SOARES

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
POLO UNIVERSITÁRIO CEDERJ DUQUE DE CAXIAS

RIO DE JANEIRO  
MARÇO, 2019.



**INSTITUTO DE BIOLOGIA – CEDERJ**



**MARCADORES ONCOLÓGICOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

**KATIA CRISTINA DA SILVA SOARES**

Monografia apresentada à Universidade Federal do Rio de Janeiro para obtenção do grau de Licenciado no Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas – Consórcio CEDERJ, 2019.

Orientadora: Ingrid Siciliano Horbach, M.Sc.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO  
POLO UNIVERSITÁRIO CEDERJ DUQUE DE CAXIAS**

**RIO DE JANEIRO  
MARÇO, 2019**

FICHA CATALOGRÁFICA

Soares, Katia Cristina da Silva.

MARCADORES ONCOLÓGICOS UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.

Duque de Caxias, 2019. /40 f. Il:31 cm

Ingrid Siciliano Horbach.

Monografia – Universidade Federal do Rio de Janeiro

para obtenção do grau de Licenciado no Curso de Licenciatura em Ciências

Biológicas – Modalidade EAD. 2019.

Referências bibliográficas: f.38

1. Marcador oncológico, tipo biológico, dosagem sérica, câncer humano.

I. Horbach, Ingrid Siciliano.

II. Universidade Federal do Rio de Janeiro. Licenciatura em Ciências  
Biológicas – Modalidade EAD

III. MARCADORES ONCOLÓGICOS UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.



UNIVERSIDADE  
DO BRASIL  
UFRJ



instituto de **biologia**  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**ATA - DEFESA DE MONOGRAFIA DE PROJETO FINAL**

<b>NOME DO GRADUANDO (A)</b> Katia Cristina da Silva Soares		<b>MATRÍCULA</b> 12114020152
<b>LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS – IB – UFRJ – EAD – POLO DUQUE DE CAXIAS</b>		
<b>TÍTULO DA MONOGRAFIA</b> Marcadores oncológicos: uma revisão bibliográfica		
<b>NOME DOS MEMBROS DA BANCA</b>	<b>TÍTULO</b>	<b>ASSINATURA</b>
Orientador Ingrid Siciliano Horbach	Mestre	Ingrid Horbach
Bianca Porfírio da Costa	Mestre	Bianca Porfírio da Costa
Mariana Martins de Athaide	Mestre	Mariana Martins de Athaide
		Data: 22/03/2019
<input checked="" type="checkbox"/> <b>APROVADO (A)</b>		<input type="checkbox"/> <b>REPROVADO (A)</b>
<b>HAVENDO SUGESTÕES NA DEFESA, COLOCAR TÍTULO MODIFICADO DA MONOGRAFIA</b>		
Sr.(a) Coordenador (a): encaminho, em anexo, a versão <u>revisada</u> do Trabalho Final de Curso nos formatos <u>impresso</u> e <u>digital</u> . Atesto que tal versão contempla as sugestões e/ou observações feitas pela banca durante a defesa.		
<b>ASSINATURA DO ORIENTADOR</b> Ingrid Siciliano Horbach		
<b>LOCAL E DATA</b> Rio de Janeiro, 05 de abril de 2019.		
<b>ASSINATURA DO COORDENADOR DO CURSO</b>		
<b>LOCAL E DATA</b>		

Dedico este trabalho aos alunos interessados em adquirir conhecimento na área da biologia molecular, genética, oncologia e análise clínica de exames que visam identificar a presença dos diversos tipos de câncer humano, através da análise dos marcadores oncológicos, podendo assim auxiliar na precocidade e diagnóstico da doença neoplásica.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar ao meu Deus por permitir essa oportunidade de fazer a graduação de Ciências Biológicas, pois sem a presença Dele em minha vida eu teria desistido do curso, e graças a sua benignidade pude concluir o que parecia tão distante de mim.

Agradeço a paciência de meu esposo Reginaldo Soares e de meu filho João Héber que aguentaram meus distanciamentos e ataques de nervos em tempos de provas. Haja coração!

Agradeço também aos amigos que fiz durante essa empreitada que se estendeu por anos, porém permitiu que amizades fossem criadas e que serão levadas comigo enquanto houver vida, dentre eles os parceiros de alegrias e sofrimentos: Márcia Luz Duarte, Sérgio Luiz Assumpção, Claudia Andrade, Esther Farias, Thatiana Alfena, Luanda Abreu, Isabela Graziela, Janaína do Espírito Santo, Priscila Lemos, a galera da Biosemana 2016 e 2018, e também a turma do Biociclo, dentre outros queridos que tenha lugar garantido no meu coração.

Agradeço aos tutores do Cederj polo Duque de Caxias que influenciaram meus estudos e a escolha de certa forma do tema deste trabalho: Ingrid Horbach pela aula que deu o *click* e me fez despertar para o assunto dos marcadores oncológicos, Verônica Holanda e o ensino dos gens, Tatiana nossa Tati do coração, Cleiton de Jesus por incentivar a pesquisa.

Não posso deixar de agradecer ao geneticista Dr. Antônio Abílio que me explicou a importância dos marcadores oncológicos na prática médica e na biologia dos sistemas no corpo humano e permitiu minha presença no Hospital Geral de Bonsucesso como observadora no período que fui acompanhante de um parente internado com câncer de intestino.

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução.....</b>	<b>11</b>
<b>2. Marcadores Oncológicos o Início de Tudo.....</b>	<b>13</b>
<b>3. Objetivo Geral.....</b>	<b>15</b>
<b>3.1 Objetivos Específicos.....</b>	<b>15</b>
<b>4. Metodologia.....</b>	<b>16</b>
<b>5. Marcadores Oncológicos.....</b>	<b>17</b>
<b>6. Bases Biológicas dos Marcadores Oncológicos.....</b>	<b>25</b>
<b>7. Conclusão.....</b>	<b>36</b>
<b>8. Referências Bibliográficas.....</b>	<b>37</b>

## ABREVIATURAS E SIGLAS

AFP-	Alfafetoproteína
AMC-	Antígeno Mucóide Associado ao Carcinoma
ASC	Células Escamosas Atípicas
BTA-	Antígeno Tumoral da Bexiga
B2M-	Microglobulina 2 M
CEA-	Antígeno Carcinoembrionário
C-erb2	Oncogene
CgA	Cromogranina A
EGFR	Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico
FAL	Fosfatase Ácida e Alcalina
LDH	Desidrogenase Láctica
Kd	Kilodalton
K-RAS	Oncogene
Ng/ml	Nanograma por mililitro
NMP22	Proteína da Matriz Nuclear
NSF	Enolase Neurônio Específico
PSA	Antígeno Prostático
PAP	Fosfatase Ácida Prostática
P53	Proteína Supressora de Tumor
SIL	Lesões Intraepiteliais
$\beta$ -HCG	Gonadotrofina Coriônica

## **Lista de Figuras**

<b>Figura 1- Coleta de Biópsia líquida.....</b>	<b>24</b>
<b>Figura 2- Produção exacerbada de cadeias leves livres ocasionando acúmulo em órgãos e tecidos.....</b>	<b>34</b>
<b>Figura 3- Localização dos principais marcadores biológicos no organismo humano...</b>	<b>35</b>

## **Lista de Quadros**

**Quadro 1- Principais marcadores biológicos, localizações e bases biológicas.... 18**

## **Resumo**

O presente trabalho tem como tema Marcadores Oncológicos, assunto que oferece possibilidades aos interessados em conhecer e estudar as áreas de biologia molecular, genética, oncologia e análise de exames laboratoriais de direcionarem suas investigações para a observação da dosagem sérica dos marcadores biológicos em cada tipo de tumor benigno ou neoplásico existente. Marcadores oncológicos são substâncias químicas proteicas presentes nos tecidos normais e também nos tecidos neoplásicos existentes nos líquidos corporais como sangue, fluidos e secreções que se apresentam alterados em resposta a presença tumoral, crescimento anormal das células e oncogene. Sendo utilizados de diversas maneiras na clínica terapêutica, através da análise de suas bases biológicas que podem ser de proteínas, enzimas, hormônios, cadeia leve livre ou antígenos e que pode detectar o tipo tumoral, obter o diagnóstico, prognóstico e a criação de um tratamento adequado a cada tipo de câncer humano. O resultado obtido com a pesquisa foi à análise das diferentes classificações e observação da importância dos marcadores biológicos na obtenção de informações para se complementar a terapêutica de um indivíduo afetado com alguma neoplasia, além de usar as informações obtidas para fins de estudo na área de biologia, ou áreas da saúde ,porém, apesar de sua importância clínica esses exames ainda não são capazes de darem com exatidão uma especificidade ou sensibilidade que confirme o diagnóstico da doença.

**Palavras- chave:** Marcadores oncológicos, bases biológicas, prevenção, tratamento, diagnóstico do câncer humano.

## 1. Introdução

A imunologia é o estudo das respostas do nosso organismo aos diversos tipos de agressões que ele sofre por agentes patógenos causadores de infecções, fornecendo assim, proteção através do sistema imunológico utilizando mecanismos de defesa contra antígenos que são substâncias estranhas ao corpo por ação de anticorpos que reagem a eles. O sistema imune é capaz de permitir o reconhecimento do que é próprio ou do que não é próprio ao ambiente celular, para que isso ocorra se faz necessária uma série de eventos que vão do reconhecimento por parte dos linfócitos pelo antígeno e sua ativação e produção de células de memória, todo esse complexo sistema ajuda a detectar, por exemplo, as presenças de tumores e através de exames laboratoriais e radiológicos se podem avaliar a intensificação da ação imunológica sobre um tumor ou seu descontrole, causando mutações ou outro tipo de alteração no gene, podendo provocar benignidade ou malignidade tumoral. (NAOUM 2013).

A detecção precoce do câncer através de exames laboratoriais, a avaliação do painel hereditário e estudo da imunologia e do ambiente tumoral são procedimentos que podem ajudar a reduzir o número de afetados pela neoplasia em órgãos vitais do organismo humano. O procedimento realizado no início do crescimento de uma massa tumoral poderá evitar que haja um aumento neoplásico exacerbado e assim evitar a metástase através de terapias anti-tumorais e imunoterapias, além da observação da tolerância imunológica e do câncer (NAOUM 2013).

De acordo com a Sociedade Americana de Câncer (2018) novos diagnósticos de câncer serão associadas a outras patologias e aumentaram a mortalidade, porém se forem feitos exames preventivos específicos utilizando os marcadores tumorais que são substâncias bioquímicas presentes nos tecidos tumorais em fluídos biológicos e no sangue e que respondem a presença neoplásica, um tumor poderá ser identificado, porém nem todos os marcadores possuem especificidade para todos os tipos de tumores existentes.

A genética, a biologia molecular e a imunologia são ciências que ajudam na prevenção e detecção do câncer, porém nesse caso para se formar um diagnóstico mais eficaz da doença, se faz necessário realizar exames complementares associados ao hemograma, isso significa que para se conseguir organizar uma estratégia de tratamento da doença, muitos eventos devem ocorrer para a identificação do gene causador da moléstia e sua possível prevenção e cuidados. (MOLON, 2016).

De acordo com Reis (2008, p 222), “A taxa de normalidade entre os valores dos marcadores podem indicar a regressão ou a cura do paciente” sendo assim, este tema serve

como forma de campanha de despertar para diversas categorias de nossa sociedade, pois apresentará de forma clara e sucinta como uma pessoa pode tomar precauções e agir contra possíveis transtornos que uma doença neoplásica pode acarretar como baixa imunidade, problemas metabólicos e físicos como perda de cabelos, magreza excessiva, desânimo, etc. ou entender o que está ocorrendo consigo ou seus familiares no caso de diagnóstico de herança familiar.

O assunto abordado neste trabalho remete a importância de se fazer exames laboratoriais preventivos ou de diagnóstico que ocorram durante algum tipo de tratamento médico para o câncer humano, através da análise dos marcadores biológicos e suas bases biológicas que os formam, que podem estar associados a antígenos, cadeias leves livres, enzimas, hormônios, oncogenes ou proteínas. Além disso, as dosagens séricas dos marcadores também podem auxiliar no estudo da imunologia tumoral, na detecção e monitoramento da neoplasia (NAOUM, 2013).

## 2. Marcadores Oncológicos O Início de Tudo

No decorrer da evolução dos estudos clínicos suspeitava-se que ocorresse algum processo químico que fosse capaz de caracterizar a presença de tumores oncológicos, através da liberação de substâncias em fluidos corporais como sangue, urina, suor, linfa, e outros. Foram feitos, então, centenas de exames na tentativa de se encontrar algo substancial que ao ser analisado sinaliza-se a presença de câncer humano (MOLON, 2016).

Na procura por respostas para os questionamentos dos cientistas de sua época Van Deen realizou em 1864 uma investigação de sangue oculto nas fezes (PSO), porém como não havia tecnologia suficiente para se ampliar os estudos, o teste foi utilizado apenas para indicação de hemorragia no trato gastrointestinal. Somente em 1967 o exame passou a ser utilizado para detecção e monitoramento de câncer colorretal. (MOLON, 2016).

Voltando mais no passado, temos que em 1847 Bence Jones conseguiu identificar uma proteína específica no teste de urina para Mieloma Múltiplo (câncer que pode atingir a medula óssea pelo aumento da liberação de plasmócitos que causará a alteração da produção de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plaquetas e de imunoglobulinas IgG, IgA, IgM, IgD, IgE no organismo, dificultando assim o combate às infecções causadas por vírus e bactérias). Somente depois de muitos anos descobriu-se que essa substância proteica era um marcador tumoral. (ALMEIDA, 2007).

Continuando a trajetória de descobertas, em 1867 Foster observou durante análise patológica dos exames de sangue e urina de pacientes com câncer pancreático a presença de Amilase (quantidade de amilase no sangue) e de Amilásúria (quantidade de amilase na urina) em valor exacerbado, sugerindo uma evolução e progressiva piora do quadro clínico. Hoje se aplica o teste de amilase sérica e utiliza-se o marcador específico para se identificar doenças pancreáticas e realizar diagnósticos de câncer nesse órgão. (MOLON, 2016).

A procura pelos marcadores oncológicos continuou a ser feita no decorrer dos anos, e um deles foi encontrado a partir da análise da dosagem do cálcio sérico, onde foi observada hipercalcemia (elevação da dosagem de cálcio no sangue) em diferentes tipos de câncer como: Adenoma de mama, rins e pâncreas, Carcinoma de pulmão, Leucemia de células T do adulto e Mieloma Múltiplo e também em outras patologias benignas (ALMEIDA, 2007).

A partir de 1930 identificou-se nas neoplasias osteogênicas (câncer ósseo que tem ocorrência em crianças e adolescentes atingindo a formação das células ósseas) e também no

câncer de próstata a presença da fosfatase ácida e alcalina (FAL) no sangue desses pacientes tornando-se um marcador oncológico, que possibilita a caracterização de tumores que sofrem difusão metastásica para os ossos pela atividade osteoblástica elevada nesses órgãos. (ALMEIDA, 2007).

A elevação da FAL pode acarretar outros problemas há esses indivíduos acometidos por essas neoplasias, e no caso da existência de um tumor primário associado com a presença de hiperbilirrubenemia (aumento da produção de bilirrubina) poderá provocar uma metástase hepática e, é por isso, que desde 1950 a análise da enzima glicolítica e a dosagem desse marcador é aplicada para se monitorar a metástase nesses tipos de cânceres e evitar sua evolução (ALMEIDA, 2007).

Em 1965 identificou-se um dos marcadores mais utilizados na descoberta e no monitoramento do câncer de intestino, o CEA (antígeno carcinoembrionário) em células fetais. Quatro anos depois, em 1940 os cientistas ER. Heubner e G. Todaro descobriram a importância do oncogenes (processo de formação e desenvolvimento neoplásico, também conhecido como carcinogênese) e a aplicação na imunologia e biologia molecular em experiências que visam à ação gênica na mutação de uma célula, a possível prevenção da doença, a identificação e o acompanhamento caso o câncer tenha sido confirmado através dos exames (ALMEIDA, 2007)

A partir das décadas de 1970 e 1980 surgiram novas pesquisas sobre oncologia e seus marcadores específicos, e foram observadas a importância dos anticorpos monoclonais por H. Kokler e G. Milstein em 1975 que detectaram a existência do antígeno prostático (PSA) nos exames de sangue de pacientes com suspeita de câncer maligno de próstata. Diferentes marcadores oncológicos vinculados à formação do próprio tumor foram identificados nos anos 80 como o CA 125, CA 15,3, CA 19,9 dentre outros, sendo possível através da análise laboratorial começar a ser feito um rastreamento de tumores associados à presença de bases biológicas de antígenos (glicoproteínas ou carboidratos), enzimas, hormônios ou por oncogenia. (MOLON, 2016).

### **3. Objetivo Geral**

Descrever as diferentes categorias existentes de marcadores oncológicos que podem ser utilizados na detecção de neoplasias benignas ou malignas.

#### **3.1. Objetivos Específicos**

Identificar cada tipo de marcador oncológico de acordo com sua base biológica.

Verificar a importância da análise da dosagem sérica, sensibilidade e especificidade do marcador tumoral na intenção de se identificar o câncer, auxiliar no diagnóstico e no tratamento e monitoramento doença.

Demonstrar aos alunos de biologia que podem participar de pesquisas nas áreas de genética, oncologia, biologia molecular e análise clínica de exames laboratoriais que envolvam a detecção primária do câncer humano.

#### **4. Metodologia:**

Para a elaboração deste presente trabalho foi realizada uma pesquisa de revisão de literatura de livros e buscas em bases eletrônicas como Scielo e Pub-Med, dissertações de 2007 á 2016 e análise de artigos publicados pela Sociedade Brasileira de Oncologia, demonstrando assim, a importância dos marcadores biológicos na prevenção, diagnóstico, tratamento e recidivas de uma neoplasia.

## 5. Marcadores Oncológicos

São substâncias químicas presentes nos tecidos de um tumor, no sangue em secreções e fluídos biológicos produzidos em resposta a presença de neoplasia no organismo humano, ou seja, a existência de um câncer. Nem todos os marcadores tumorais possuem especificidade (indicam a célula não neoplásica) para algum tipo de câncer, sendo assim, é possível encontrá-los em tumores diferentes com sensibilidade (indicação de neoplasia maligna) e valores distintos. Entretanto, eles se encontram associados em regiões com a mesma formação tecidual, mesmo que estejam em órgãos diferentes ou distantes uns dos outros. (NAOUM, 2013).

Um marcador pode ter em sua composição proteínas citoplasmáticas ou fragmentos de proteínas, antígenos oncofetais ou antígenos de superfície celular tumoral, enzimas e hormônios. Eles possuem a função de auxiliar no reconhecimento e instalação de uma neoplasia no organismo humano, e ajudam na formação de uma avaliação clínica permitindo que se faça uma distinção entre um tumor benigno ou maligno devido suas características químicas que envolvem a célula cancerígena em pacientes sintomáticos, são também utilizados no estadiamento da doença, a partir do diagnóstico auxiliando na escolha do tratamento e estratégias adequadas para cada fase e extensão em que se encontra o tumor. (NAOUM, 2013).

Observando o quadro 1, podemos perceber onde os principais marcadores oncológicos podem ser encontrados e quais são os tipos de bases biológicas que formam cada tipo de marcador de acordo com sua origem, além de sua localização em órgãos e tecidos no corpo humano.

**Quadro 1: Principais marcadores oncológicos, localizações e bases biológicas.**

Marcadores Tumorais	Localização ou Área de Atuação	Base Biológica	Tecido	Utilização	Obs.:
AFP Alfafetoproteína	Soro fetal (saco vitelino)	Proteínas	Sangue	Diagnóstico Monitoramento	Sofre interferência na gravidez Hepatite Cirrose
MCA (Antígeno Mucóide Associado ao Carcinoma)	Mamas, Colo uterino, Endométrio, Próstata	Glicoproteínas	Sangue	Monitoramento Metástase Mamária	Similar ao CA 15,3
Cromogranina A	Tecido neuroendócrino	Proteínas	Sangue	Avaliação Diagnóstico Monitoramento	Baixa positividade em tumores neuroendócrinos
$\beta$ -HCG Gonadotrofina Coriônica Gestacional	Gravidez, tumores germinativos de Ovários e testículos	Glicoproteínas	Sangue Urina	Diagnóstico Monitoramento Prognóstico	Sofre interferência na gravidez
Marcadores Tumorais	Localização ou Área de Atuação	Base Biológica	Tecido	Utilização	Obs.:
$\beta$ 2 Microglobulina	Função renal Mieloma Múltiplo	Proteínas	Sangue Urina Fluído cúbico-espinal	Prognóstico Monitoramento	Não há
Catepsina D	Linfonodos axilares, Mamas	Endoprotease	Tumor	Avaliação Prognóstico desfavorável	Alta incidência de metástase

<b>Receptor do fator de Crescimento Epidérmico EGFR (HER1)</b>	Cabeça, Pescoço, Mamas Colorretal Pulmão células não pequenas	Proteínas	Tumor	Avaliação Tratamento Terapia Alvo Prognóstico	Acima de 60% de positividade.
<b>NMP22</b>	Bexiga	Proteínas	Urina	Monitoramento Resposta ao tratamento	Alta positividade Recidiva Metástase
<b>P53</b>	Ciclo celular	Proteínas	Sangue	Diagnóstico Monitoramento	Baixa sensibilidade para CA de Mama e Hepato Celular
<b>Marcadores Tumorais</b>	<b>Localização ou Área de Atuação</b>	<b>Base Biológica</b>	<b>Tecido</b>	<b>Utilização</b>	
<b>LDH</b>	Colorretal Próstata Pulmão, dentre outros.	Enzima	Sangue	Monitoramento de recorrência neoplásica	
<b>NSE</b>	Pulmão de Pequenas células Neuroblastoma	Enzima	Sangue	Diagnóstico Avaliação do tratamento	
<b>Telomerase</b>	Bexiga	Enzima	Urina	Diagnóstico Monitoramento	

**Obs.:** Os marcadores com base biológica de enzimas não possuem observações a serem feitas.

Marcadores Tumorais	Localização ou Área de Atuação	Base Biológica	Tecido	Utilização	Obs.:
Antígeno Tumoral de Bexiga (BTA)	Bexiga	Antígenos Proteínas	Urina	Diagnóstico Monitoramento Recidiva	Alto índice de Positividade
Cyfra 21.1	Células escamosas da pele e Pulmão	Antígeno	Sangue	Monitorização Recorrência da doença	Alto índice de positividade
Antígeno Carcinoembrionário ou CEA	Mucosa gastrointestinal Carcinoma colorretal	Antígeno	Sangue	Diagnóstico Tratamento Monitoramento Recidiva	Alto índice de positividade
CA 15,3	Células epiteliais, glandulares (ovário, cólon, pâncreas, pulmão)	Antígeno	Sangue	Diagnóstico Tratamento Monitoramento Recidiva	Bom marcador para avaliar CA de mama Baixa sensibilidade e em fase inicial do tumor
CA 19,9	Tumor colorretal Tumor pancreático	Antígeno de Lewis	Sangue	Tratamento Monitoramento	Alta positividade

CA 27,29	Mamas, côlon, fígado, estômago, Pâncreas, pulmão, rim, ovário Útero	Antígeno	Sangue	Monitoramento do Tratamento	Similar ao CA 15,3
CA 50	Tumor colorretal Tumor pancreático	Antígeno	Sangue	Tratamento Monitora- mento	Similar ao CA 19,9
CA 125	Ovário, côlon, fígado, mamas Pâncreas e pulmão	Antígeno	Sangue	Diagnóstico Monitora- mento Recidiva	Alta Positividade
Antígeno prostático específico (PSA)	Glândulas prostáticas Líquido seminal	Antígeno (Proteínas)	Sangue	Diagnóstico Monitoramento Recidiva	Possui diferentes resultados de alta positividade e especificidade.
Marcadores Tumorais	Localização ou Área de Atuação	Base Biológica	Tecido	Utilização	Obs.:
Calcitonina	Tireóide	Hormônios	Sangue	Diagnóstico Monitoramento	Alta positivida de
Receptores Hormonais de Estrogênio e Progesterona	Tecido mamário e Ovariano endometrial	Hormônios	Sangue	Diagnóstico Monitoramento	50% de positivida de

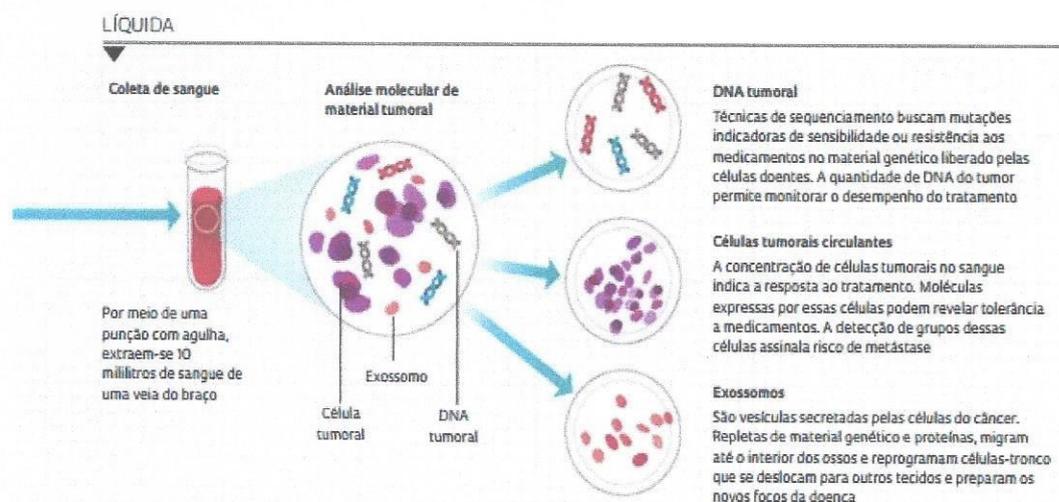
<b>C-ERB2</b>		Tumor de pulmão, esôfago e estômago	Oncogenes	Tumor	Tratamento Terapia Alvo	Índice elevado de positividade
<b>K-RAS</b>		Tumor colorretal	Oncogenes	Tumor	Tratamento Terapia Alvo	30 a 40% de positividade
<b>BRAF</b>		Tumor de pele, glândula tireóide e Tumor colorretal	Oncogenes	Tumor	Identificação de mutações no gene BRAF	Índice elevado de positividade
<b>Cadeias Livres</b>	<b>Leves</b>	Doenças plasmocitárias Mieloma Múltiplo	Imunoglobulinas	Sangue	Diagnóstico Monitoramento Prognóstico	Gametopatas monoclonais São mais frequentes

Fonte: Elaborado por Katia C.S. Soares

A dosagem sérica de um marcador serve para monitorar e identificar a presença de um possível descontrole de crescimento celular tumoral indicando metástase, suas finalidades incluem capacidade de se poder fazer uma triagem populacional ou de cunho genético em casos de história de câncer familiar, detecção precoce de quadros de repetição da doença e recidivas e na obtenção de novos estudos e pesquisas que visem ajudar na clínica e terapêutica dos pacientes atingidos por tumores malignos. (QUEIROZ, 2015)

Os marcadores oncológicos podem ser analisados por meios bioquímicos ou imunoistoquímicos (identificação e localização de antígenos na célula alvo por ligações específicas) através da coleta do exame de sangue biópsia líquida, fluídos ou do tecido celular no caso de uma biópsia, também podem ser realizados testes de painel hereditário (estudo de oncogenes) para tipos específicos de câncer como mama, intestino, dentre outros, pesquisa de genes supressores de tumores e mutação genética, por intermédio da verificação dos valores de referência que cada marcador possui, pois taxas elevadas são indicativas de presença tumoral e pode ser analisado e monitorado através da biópsia líquida, ou seja, pelo exame de sangue. (ALMEIDA, 2007)

Na figura 1. Pode ser observado que por meio da coleta do sangue, é possível analisar e monitorar a existência de material tumoral através de marcadores biológicos em regiões diferentes nas células.



**Figura 1. Coleta de Biópsia líquida**

Fonte: [http://www.prevencaodecancer.com.br/img/noticias/111\\_2.jpg](http://www.prevencaodecancer.com.br/img/noticias/111_2.jpg)

Para ser um marcador perfeito ele deveria possuir um valor referencial qualitativo e quantitativo que pudesse ser capaz de contribuir para um diagnóstico precoce de câncer com mais precisão identificando sua origem e sua extensão, a capacidade de resposta às terapias que vierem a ser realizadas no tratamento da doença como quimioterapia e radioterapia dentre outros, atuar na precocidade de reincidências, e agir como sítio específico de ligação na superfície celular tumoral, permitindo o acompanhamento de possíveis mutações, etc. (NAOUM, 2013).

Entretanto, isto ainda não é possível, pois este marcador não existe em pesquisas feitas aqui em nosso país, e os que existem não possuem ou possuem pouca especificidade e sensibilidade para o tipo de tumor que estão sendo dosado, o único que foge a essa situação é o PSA (antígeno prostático específico) que pode ser utilizado com certa segurança no rastreamento do câncer de próstata por possuir alto valor referencial no órgão e no seu entorno (ALMEIDA, 2007).

## 6. Bases Biológicas dos Marcadores Oncológicos

Existe uma classificação específica entre os marcadores oncológicos, porém somente alguns possuem especificidade para um determinado tipo de tumor e grande parte dos marcadores podem ser detectados em neoplasias distintas, porém de mesma formação embrionária tecidual, assim sendo eles passam a ser chamados marcadores tumorais associados, dentre os mais importantes e suas bases biológicas temos:

Enzimas - Possuem baixa especificidade e um aumento expressivo da atividade enzimática total ou alterações no padrão de distribuição das diversas formas de isoenzimas, os marcadores enzimáticos são:

LDH (Desidrogenase Láctica) - Enzima que exprime-se no tecido cardíaco e muscular esquelético e não possui um grande valor de confirmação diagnóstica, porém tem sua dosagem alterada em casos confirmados de Linfoma não-Hodgkin e também em neoplasia de próstata significando um processo de crescimento e volume alterado do tumor o que sugere um risco ao indivíduo afetado. Além disso, pacientes mais idosos com nível de LDH aumentado irá possuir uma chance menor de seu tratamento sofrer remissão, o que provavelmente o fará forte candidato á uma quimioterapia mais ofensiva, por esse motivo a análise dessa enzima deve ser feita com mais rigor, pois ela também está associada a outras patologias não tumorais como o IAM (infarto agudo do miocárdio) dentre outras e sua avaliação incorreta poderá prejudicar o tratamento de uma ou de outra doença.

NSE (Enolase Neurônio-Específica) – Enzima que possui valores séricos de vital importância para se formar um diagnóstico de carcinoma de pulmão, pois tem uma boa sensibilidade e elevado grau de especificidade, porém quando sua taxa está elevada ele é um indicador de neoplasia expandida, ou seja, o tumor avançou e pode ocorrer metástase. O NSE é um bom exemplo de marcador tumoral que pode ser utilizado no monitoramento da doença, já que sofre alterações durante o curso do tratamento quimioterápico.

Telomerase – Marcador que apresenta uma taxa elevada de especificidade e também de sensibilidade em neoplasias malignas, principalmente em tumores de bexiga, podendo ser analisada também no exame de urina e coletado em biópsia de tecido. A atividade da enzima Telomerase tem importância fundamental na manutenção do ciclo celular principalmente no que diz respeito ao encurtamento dos telômeros, capacidade de replicação diminuída e envelhecimento celular durante as fases de sucessivas divisões mitóticas, mantendo-os

alongados limitando assim, a proliferação celular neoplásica por apoptose que induziria a formação de um câncer. O controle da perda dos telômeros pela enzima Telomerase mantém as repetições cromossômicas e evitam o surgimento de células tumorais e o envelhecimento celular, se a função for perdida poderá ocasionar a formação de sarcomas e linfomas, por isso, o marcador é muito utilizado no prognóstico, diagnóstico e tratamento desses tipos de câncer.

Proteínas – Macromoléculas presentes em altas concentrações no organismo humano, que podem sofrer alterações séricas na presença de um tumor. As principais proteínas usadas como marcadores oncológicos são:

AFP (Alfafetoproteína) - É uma proteína encontrada no soro fetal sendo produzida no saco vitelino, fígado e intestino, com a finalidade de manter a pressão oncótica e o transporte plasmático até o primeiro ano de vida da criança, sumindo após essa fase. Quando adulto devemos apresentar de 5ng/mL á 15ng/mL no sangue, porém quando sua dosagem for maior do que 500ng/mL é significativo para presença de tumor maligno, acima de 1000ng/mL pode indicar uma neoplasia. A AFP pode vir alterada em patologias tumorais e associadas a outras como cirrose, hepatite, hepatocarcinoma e no período de gravidez, ela não deve ser utilizada no monitoramento de tumor testicular, pois é encontrada em uma grande parcela de tumores não seminomatosos (CINTRA, 2002).

Antígeno Mucóide Associado ao Carcinoma (MCA) - Este marcador é uma glicoproteína que possui alto valor de especificidade indicando assim, os indivíduos sem câncer sendo utilizada no acompanhamento da evolução do carcinoma humano, principalmente no de mama onde a sensibilidade pode ter taxa referencial baixa, seu valor de referência nos exames de sangue é 11U/l o valor acima disto indica processo metastático em 60% dos casos, ou seja, pode estar ocorrendo um provável crescimento tumoral, sua abrangência é maior em tumores benignos, porém pode ser encontrado na doença de colo uterino, endométrio, ovário, mama e próstata (QUEIROZ, 2015)

Cromogranina A (CgA) ou Secretogranina- É produzida em diversas células e tecidos neuroendócrinos como as da medula adrenal (que liberam adrenalina no sangue), do sistema nervoso, sistema digestivo, sistema pulmonar, intestino, ovários e pâncreas. É secretada na presença de tumores neuroendócrinos que englobam assim, os tumores carcinoides (câncer com lento crescimento, sem sintomas definidos), neuroblastomas (câncer que acomete crianças em fase de desenvolvimento e evoluem no tecido nervoso podendo atingir órgãos diferentes no organismo infantil). Este marcador é muito utilizado em diagnósticos de

diversas patologias associadas ao sistema endócrino, pois seu valor elevado no sangue é sugestivo da presença de tumor ou neoplasia, seu valor de referência é de 10ng/mL a 50ng/mL. Entretanto, apesar de possuir alta sensibilidade para tumores carcinóides, o CgA também pode ser encontrado com níveis altos em pacientes com câncer de próstata instalado (caso a origem seja neuroendócrina) e em tumores pulmonares. Outra forma de encontrar sua dosagem elevada, e que possa trazer um falso diagnóstico de câncer é o uso regular de medicações que alterem o funcionamento da bomba de prótons, como os inibidores Omeprazol e lansoprazol que diminuem a secreção do ácido clorídrico (HCl), é por esse motivo que quando fizer a anamnese no laboratório o cliente tem que informar sobre o uso da medicação, para se evitar um resultado falso-positivo por causa da dosagem elevada do marcador nessas condições (QUEIROZ, 2015).

$\beta$  – HCG (Gonadotrofina Coriônica Gestacional)- É uma glicoproteína que possui uma variada possibilidade de uso devido suas duas subunidades ( $\alpha$  e  $\beta$ ) sendo a última utilizada por seu valor quantitativo em exames que servem tanto para um possível prognóstico de patologias ou gravidez, diagnóstico de gestação ou presença de tumor germinativo de ovários ou testículos. Devido ao crescimento anormal de células germinativas tumorais essa glicoproteína também pode ser encontrada com valor elevado em casos de doença trofoblástica gestacional (FERREIRA, et al 2016).

O aumento expressivo desse marcador acima de 200.000 mUI/mL é sugestivo não só para o coriocarcinoma (tumor placentário) como para carcinoma embrionário e seminomas, porém em dosagens de valores mais baixos que na doença trofoblástica.

$\beta$  2- Microglobulina ( $\beta$  2M) – Esta proteína possui valor de referência de 609,0 a 2164,0 ng/mL, um valor acima disto é suspeito de tumor por baixa na imunidade. Ela é utilizada para análise, acompanhamento de tratamento da função renal, prognóstico e diagnóstico de Mieloma Múltiplo, Leucemia Linfática Crônica (LLC), dentre outras patologias tumorais do sistema linfático. A quantidade alterada de  $\beta$  2M no sangue possibilita seu uso como marcador oncológico principalmente em relação aos linfócitos, pois é produzido no sistema linfático, atingindo assim, o funcionamento da imunidade no organismo e sendo encontrado em patologias como o Linfoma Não-Hodgkin maligno, Hipertireoidismo, em infecções de cunho viral, hepatite, entre outras. (FERRAZ, 2012).

Catepsina D – Endoprotease lisossomal de origem ácida que pode ser encontrada em células que identifiquem o câncer mamário humano. É estimulada pelo hormônio estrógeno e sua

função tem participação na degradação das proteínas encontradas nos tecidos normais como também nos tecidos com presença de tumores. Estudos associam a biossíntese do DNA e as transformações ocorridas na mitose no decorrer das fases de reparo tecidual, principalmente nas de checkpoint que controlam a ocorrência de mutações no ciclo celular.

A Catepsina D possui alto poder proteolítico o que facilita a disseminação de uma célula tumoral já que a digestão de proteoglicanas na matriz intersticial e na superfície da membrana basal deixando-as fragilizadas, podendo assim, ser possível que a secreção dessa endoprotease permita o início ou a progressão de processos de metástases no organismo, principalmente atingindo os linfonodos sentinelas axilares. O alto valor da dosagem do marcador no exame de sangue tem prognóstico ruim para câncer de mama (QUEIROZ, 2015).

Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico – EGFR (HER1) Proteína receptora que participa do crescimento e da proliferação celular, possuindo um sistema de sinalização da célula-alvo que se encontra na superfície e também no interior da célula, o que faz com que seja utilizada para direcionar uma intervenção terapêutica em caso de confirmação da presença de câncer de cabeça e pescoço, colorretal, mama, pâncreas e pulmão de células não pequenas (CPNPC). Este marcador pode ser encontrado em fases diferentes da mutação tumoral incluindo no período de metástase devida exacerbada atividade tumoral (FERREIRA, et al 2016).

NMP22 (Proteína da Matriz Nuclear) – Este marcador é uma proteína que está sendo utilizado para detecção e monitoramento de câncer de bexiga urinário (carcinoma de células transicionais), está associada ao mecanismo de regulação do ciclo celular, possuindo alta sensibilidade na detecção de neoplasia maligna, inclusive em indivíduos com histórico de doença agressiva e no reaparecimento do tumor. As análises do exame de sangue associado ao exame de cistoscopia ajudam no diagnóstico precoce, melhor prognóstico e tratamento (QUEIROZ, 2015)

P53 – Proteína supressora de tumor possuindo papel importante no controle ciclo celular, prevenindo o aparecimento de células neoplásicas, pois bloqueia o processo de em células que sofreram injúrias celulares em seu DNA e poderiam mutar-se, permitindo assim que, se recuperem, caso esse evento sofra alguma alteração e promova a perda da função do P53 um provável início ou evolução tumoral poderá acontecer. A mutação instalada poderá ser sugestiva de uma oncogene induzida por mutações carcinogênicas principalmente em células

somáticas e também do pulmão, podendo ter participação em outros tipos de tumores (NAOUM, 2013).

Antígenos de Superfície Celular – Macromoléculas formadas por conjuntos de proteínas e polissacarídeos de parede de membrana ou parede celular que podem ser específicos ou não para determinada célula alvo, podendo manifestar uma resposta imunológica, caso ocorra uma deficiência imunológica ou não ligação nos epítomos da superfície celular (QUEIROZ, 2015)

Antígeno Tumoral de Bexiga (BTA) – Este marcador é utilizado juntamente com outro marcador, o NMP22 (proteína da matriz nuclear) para auxiliar a cistoscopia e assim, confirmar o diagnóstico e possível tratamento de câncer de bexiga e em caso de reaparecimento da doença (QUEIROZ, 2015).

Cyfra 21.1 – Antígeno com sensibilidade exacerbada para carcinoma de células escamosas da pele e principalmente do pulmão variando seu valor de acordo com o estágio da doença e com análise de prognóstico agressivo quando é encontrado no exame de sangue. Uma observação importante para uso desse marcador é o aumento inespecífico dessas células em exames de patologias não malignas que podem dar falso-positivo gerando dúvidas e angústias aos portadores de moléstias gastrointestinais, ginecológicas, mamas, pulmonares e urológicas. (FERRAZ, 2012).

Antígeno Carcinoembrionário (CEA) – Produzido pelas células da mucosa gastrointestinal, este antígeno está associado à família das imunoglobulinas, quando seu valor está alterado e elevado pode ser indicativo de Teratoma Testicular (tumor de células germinativas que na infância costuma ser benigno) em até 9% dos casos, porém se a avaliação for para diagnóstico de Carcinoma Colorretal metastático a percentagem aumenta consideravelmente podendo chegar até 85% de chance de ser uma neoplasia maligna (CINTRA, 2002 e FERREIRA, et al 2016).

O CEA é encontrado em diferentes patologias com histórico de malignidade, como câncer de cérvix uterina, mama, pâncreas, pulmão, tireóide, trato biliar, trato gastrointestinal, com diferentes percentagens encontradas no exame de sangue, mas na neoplasia colorretal a sensibilidade varia entre 40% a 50% para detecção de uma célula tumoral, enquanto que na especificidade este valor aumenta de forma considerável até 95% de chance de ocorrência de não câncer nas células das mucosas gastrointestinais. Este marcador possui baixa

especificidade e sensibilidade para se detectar uma neoplasia logo no início de seu desenvolvimento tumoral. (REIS, 2008).

Outro fator relevante sobre o CEA é sua presença elevada em patologias benignas, dentre elas: bronquite, cirrose alcoólica, fibroses, infecções intestinais, insuficiência renal e tabagismo, além disso, devido ao peso corporal tumoral elevado o marcador poderá ter valores alterados no período de exames pré-operatórios. Indivíduos com neoplasia no cólon e CEA positivo podem continuar com a taxa do marcador elevado mesmo após semanas de terapias químicas ou radioterápicas, indicando uma patologia com características residuais, por isso, o rastreamento é fundamental e feito de forma regular nesse caso (CINTRA, 2002).

CA 15,3 – Este marcador é um antígeno advindo de uma glicoproteína proveniente de células epiteliais glandulares, é analisada a partir de exames de sangue em pacientes que encontram-se em estágio inicial ou avançado de neoplasia mamária, podendo possuir taxas elevadas em portadores de tumores de cólon, pâncreas, pulmão e ovário. Seu valor aumentado é indicador de evolução da patologia tumoral e devido a isso, ele é utilizado como parte do diagnóstico precoce de retorno da doença, porém ainda não é indicado como diagnóstico ou monitoramento de casos em que tenha ocorrido um tratamento precedente.

CA 19,9 (Antígeno de Lewis) – Marcador que provém do carboidrato existente na superfície da célula tumoral que após ser exposta e liberada no exterior celular penetra na corrente sanguínea podendo ser analisado assim através de exames de sangue. O CA19, 9 é utilizado para se obter a fase de desenvolvimento em que o tumor se encontra e o acompanhamento da doença. Inicialmente foi projetado para a identificação do tumor colorretal, porém com o avanço dos estudos biomoleculares descobriu-se que sua finalidade era maior na detecção do tumor de pâncreas, apesar de sua taxa referencial permanecer próxima do normal em estágios iniciais da doença, o que o torna mais aplicado na análise da resposta do uso de quimioterápicos durante o tratamento clínico do câncer prostático (NAOUM, 2013).

CA27, 29 – Antígeno que não possui especificidade e sensibilidade para ser aplicado em diagnóstico precoce de câncer de mama, entretanto tem a capacidade de ser utilizado para detectar a precocidade de recorrência da doença mamária, assim sendo, permite a chance de escolher um tratamento adequado para o portador de neoplasia, devendo ser analisado durante todo o período da terapêutica, pois sua taxa de concentração no sangue está associada com a evolução da patologia. Este marcador pode ser encontrado em outras doenças como câncer de cólon estômago, fígado, pâncreas, pulmão, rim, ovário e útero, assim como, encontrarem-se

aumentado na gravidez e afecções ginecológicas como endometriose, cistos ovarianos e de mama, doenças dos rins e hepáticas (REIS, 2008).

CA 50 - Antígeno associado á glicoproteína que expressa marcador nos carcinomas epiteliais, usado na avaliação de tumores gastrointestinais e de pâncreas. Sua concentração sérica apresenta aumento em casos avançados de tumor colorretal e de pâncreas. Por possuir semelhança com o CA19,9 somente um deles poderá ser escolhido na detecção tumoral para escolha do tratamento adequado ao caso clínico (NAOUM, 2013).

CA 72,4 (TAG 72) – Marcador que possui uma sensibilidade diferente para cada órgão afetado por neoplasia podendo ocorrer no cólon, estômago, ovário, pâncreas e trato biliar, já em patologias não malignas apresentará baixos valores de dosagem sérica, e é usado para monitoramento e possível contenção de um crescimento tumoral nos tumores supracitados. Como este antígeno possui maior sensibilidade que o CEA e o CA 19,9 para neoplasia gástrica ele é mais indicado para se obter um diagnóstico que os outros marcadores (REIS, 2008).

CA 125 – Marcador utilizado no acompanhamento do tratamento para tumor epitelial de ovário, podendo sofrer alterações em seus valores séricos em outros tipos de tumores como de cólon, fígado, mamas, pâncreas e de pulmão. É uma glicoproteína proveniente de antígeno que possui sensibilidade confirmada para neoplasia ovariana podendo ser possível anteceder uma progressão tumoral depois do tratamento quimioterápico e seu aumento pode sugerir uma recidiva (REIS, 2008).

O CA125 é um marcador importante no monitoramento, supervisão e identificação primária de uma recorrência de câncer de ovário, este marcador tem deficiência na obtenção do rastreamento para esse tipo de tumor, pois pode estar aumentados também em quadros clínicos como cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatite, porém este antígeno possui outra finalidade agindo como indicador de tumor residual em pós-tratamento quimioterápico podendo assim ser possível antever uma recidiva de câncer de ovário (FERREIRA, et al 2016).

Antígeno Prostático Específico (PSA) – Proteína excretada pelas glândulas prostáticas particulares do líquido seminal, seu valor sérico pode ser encontrado aumentado na presença de tumor prostático, porém existem outros motivos que podem ocasionar essa alteração como inflamações ou infecções na próstata, inclusive após uma ejaculação, através da idade

avançada do homem (devido às alterações ocorridas no epitélio prostático que permitem a impregnação do PSA no sangue).

O PSA juntamente com o exame de toque retal trás resultados mais confiáveis para o diagnóstico clínico, monitorização e acompanhamento da doença. Infelizmente após uma prostatectomia radical e terapia radioterápica ainda é possível encontrar o marcador de forma detectável na corrente sanguínea, e seu declínio pode ocorrer de forma bem lenta durante meses ou anos antes de chegar ao valor da taxa referencial próxima do normal, por isso, a importância do acompanhamento deste marcador em todos os estágios da doença. (NAOUM, 2013).

Hormônios – Substância observada através da avaliação sérica hormonal na corrente sanguínea, onde é possível com o resultado do exame detectar e acompanhar a presença tumoral, ou seja, a ocorrência confirmada de neoplasia. Isto pode acontecer pela formação displásica de tecido embrionário ou por produção extrínseca (ectópica) em tecido que não produz hormônios.

Calcitonina - Hormônio peptídico produzido por células parafoliculares da glândula tireóide, que participada regulação do nível de cálcio encontrado no sangue, possui a finalidade antagonista ao hormônio paratireoidiano dificultando a reabsorção óssea. A calcitonina tem grande sensibilidade como marcador tumoral e por esse motivo é muito utilizada na identificação de neoplasias em seu estágio inicial, casos como o de carcinoma medular da tireóide (MTC) conseguem ser detectados pelo marcador biológico antes de seu desenvolvimento se torna exacerbado. (ESTRELA, et al 2004).

O motivo para que isso ocorra é que esse tipo de neoplasia possui histórico de doença genética, assim, é possível fazer a dosagem no grupo familiar suspeito de possuir o gene afetado e tratar precocemente quem obteve resultado positivo para câncer na tireóide. Entretanto. Existem patologias que podem apresentar a dosagem sérica de calcitonina alterada e elevada acima de 12pg/ ml, porém não significa que é uma neoplasia e sim patologias com alterações na regulação do cálcio, no metabolismo, controle térmico, e outras funções da tireóide, dentre as doenças que podem ter essas complicações podem ser citadas: a anemia falciforme, cirrose alcoólica, doença de Paget do osso, etc. Além disso, algumas neoplasias também podem estar com o nível de calcitonina modificado, como nos casos de câncer de pulmão e leucemia.

Receptores Hormonais de Estrogênio e Progesterona - Possuem a capacidade de se ligar aos hormônios de acordo com o tecido afetado por neoplasia, ou seja, se for tecido mamário poderá ser feita a dosagem do receptor para estrogênio (ER- positivo), se a análise for feita no tecido ovariano ou endometrial poderá ser feita a dosagem do hormônio esteróide progesterona (PR-positivo) e assim, ser identificado um câncer no endométrio ou um sarcoma do estroma em seu estado inicial e tratável (ESTRELA, et al 2004).

Oncogenes – Proto-oncogenes são genes que em seu estado normal participam do crescimento celular em todas as suas fases, porém, caso ocorra uma alteração ou mutação em um dos gens por duplicação ou rearranjo cromossomal isso acaba por promover o crescimento desordenado ou a multiplicação desenfreada de cópias das células, tornando-a um oncogene, ou seja, uma célula transformada em cancerígena, com grande possibilidade de ocorrência de metástases e em alguns casos com painel hereditário confirmado. Dentre os oncogenes mais analisados como marcadores temos:

C-ERB.2 – Proteína receptora de membrana que possui crescimento rápido e facilidade de propagação no órgão afetado por câncer. É encontrado na corrente sanguínea com dosagem sérica elevada e assim é possível marcar o estágio primário de uma neoplasia mamária. Estudos inconclusivos apontam o C-erb2 com histórico de retorno da doença, pois ele está associado à exacerbação do crescimento celular resultando em metástase com elevada manifestação das células tumorais (NAOUM, 2013).

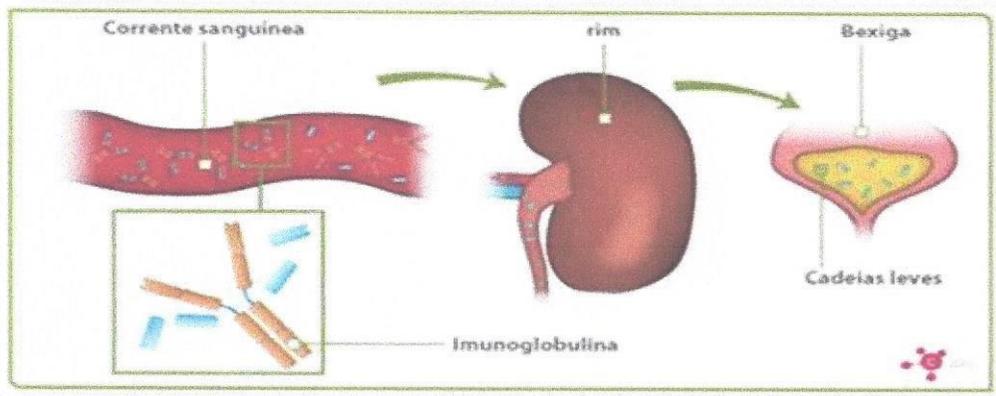
Além de seu uso na terapia diagnóstica este marcador também é utilizado para observação do desenvolvimento neoplásico e se obter com isso a melhor dosagem possível de quimioterápicos durante o tratamento do indivíduo afetado. Existem outros tipos de tumores que podem apresentar o valor desses oncogene aumentado durante sua análise laboratorial, são eles: Câncer de pulmão não pequeno células, de esôfago e de estômago.

K-RAS – São genes mutados encontrados em tumores agressivos que proporcionam ao indivíduo afetado uma menor sobrevida. Diversos estudos estão sendo feitos na intenção de se avaliar a possibilidade de se utilizar o K-RAS para se verificar a existência ou não de mutações na família do gene RAS, e assim, poder ser feito um tratamento quimioterápico com maior esperança de eficácia, ou caso contrário à medicação não surtirá o efeito desejado para quem possuir essa mutação gênica. Um exemplo disso são os casos de neoplasia colorretal, o de o tumor se torna agressivo e não responde á quimioterapia por causa do gene mutado que sofre um bloqueio em sua membrana não permitindo a absorção do medicamento,

desqualificando esta terapia o que faz necessário o uso de outros recursos como a radioterapia na tentativa de diminuir ou minimizar o crescimento tumoral (NAOUM, 2013).

**BRAF** – Gene que sofre mutação somática antes da mitose, associado ao códon 600 com variante no éxon 15, através do exame para este oncogene é possível observar se ocorreu ou não a mutação no gene BRAF, em caso afirmativo, o marcador terá especificidade alta para tumores de tecidos como câncer de pele e principalmente melanoma, podendo também ser possível identificar tumores papilares na glândula tireóide e colorretal. Sendo assim, sua dosagem auxilia no monitoramento de neoplasias em órgãos e tecidos (NAOUM, 2013).

**Cadeias Leves Livres** – Imunoglobulinas que possuem uma alteração em uma de suas duas cadeias leves (Kappa ou Lambda) ocasionando alterações que como conseqüências podem permitir o surgimento de doenças plasmocitárias como a Gamopatia Monoclonal de Significado Indeterminado (GMSI) que são células anormais onde duplicam os mesmos anticorpos, mas sem formar câncer, e neoplasias como o Mieloma Múltiplo (MM) que possuem células com crescimento desordenado e fabricam anticorpos (proteínas M) anormais, Amiloidose que é causada pela produção excessiva de cadeias leves livres, que acabam por produzirem conseqüentemente mais proteína, causando seu acúmulo em diferentes partes de tecidos e órgãos, ocasionando falhas em suas funções. Um exemplo dessa produção exacerbada de cadeias leves livres pode ser vista na figura 2, onde demonstra o depósito das imunoglobulinas em órgãos e tecidos, que podem ocasionar patologias neoplásicas (FILHO, et al 2016).



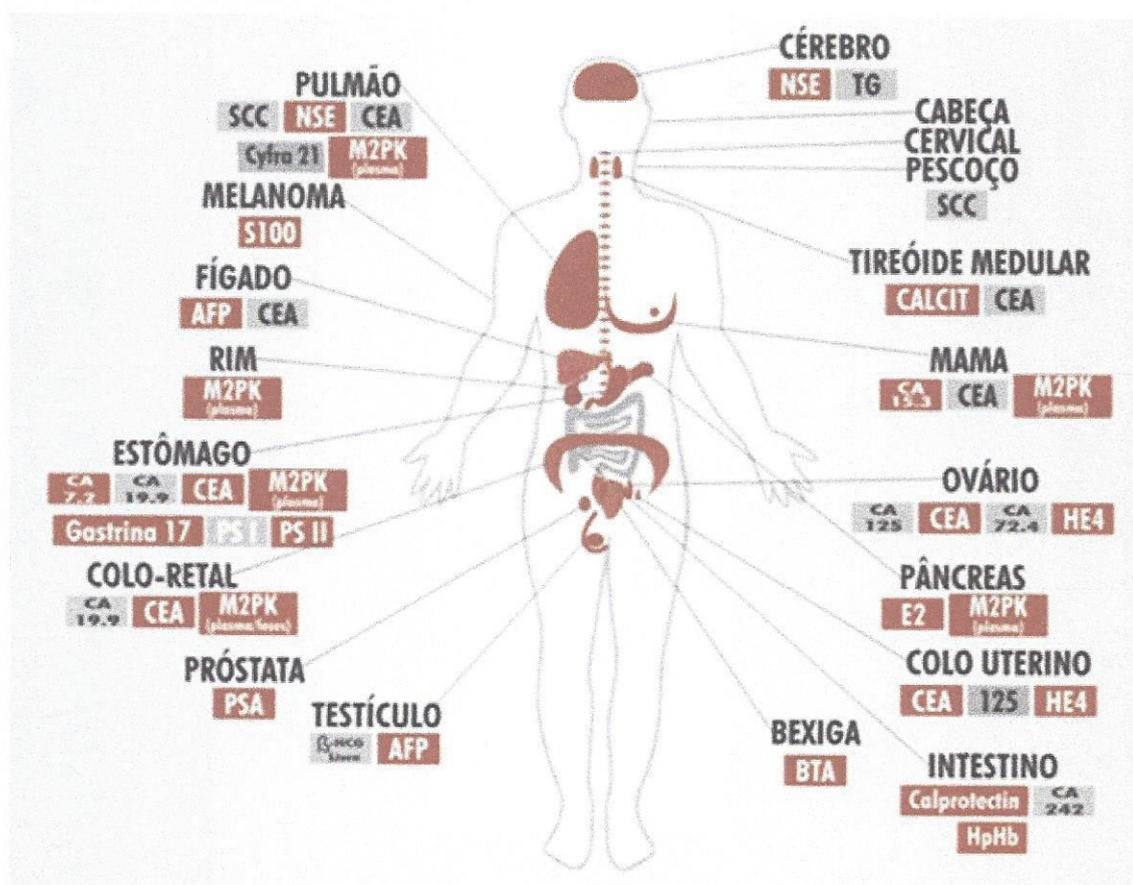
**Figura 2. Produção exacerbada de cadeias leves livres ocasionando acúmulo em órgãos e tecidos.**

Fonte: [http://www.asagadospacientesmm.blogspot.com/2012\\_06\\_27\\_archive.html](http://www.asagadospacientesmm.blogspot.com/2012_06_27_archive.html)

O valor sérico dessa cadeia estará muito elevado e a proteína M não será identificada durante a dosagem desse marcador. A análise da imunoglobulina e sua integridade de

conformação possibilitam o diagnóstico, prognóstico, a escolha do tratamento clínico a ser realizado para cada tipo de doença estudada e o acompanhamento a ser dado ao indivíduo doente de acordo com a patologia que o acomete (FILHO, et al 2016).

Como percebemos existem diversos tipos de marcadores oncológicos e diferentes bases biológicas que os formam, sendo assim, eles podem ser utilizados de acordo com a origem do marcador e do tumor detectado para diagnóstico clínico, através do exame laboratorial (biópsia líquida). A figura 3 Auxilia a compreensão dos fatos supracitados através da imagem anatômica da distribuição dos marcadores e dos órgãos onde podem ser encontrados, as cores alaranjadas indicam onde a presença dos marcadores se expressam em maior quantidade sérica.



**Figura 3. Localização dos Principais Marcadores Tumorais no Organismo Humano**

Fonte: [https://4.bp.blogspot.com/-](https://4.bp.blogspot.com/-tmUhilWZWQ0/UOr5ztG1o2I/AAAAAAAAAyM/UnJ_xMqKupk/s640/_marcadores_tumorais.jpg)

[tmUhilWZWQ0/UOr5ztG1o2I/AAAAAAAAAyM/UnJ\\_xMqKupk/s640/\\_marcadores\\_tumorais.jpg](https://4.bp.blogspot.com/-tmUhilWZWQ0/UOr5ztG1o2I/AAAAAAAAAyM/UnJ_xMqKupk/s640/_marcadores_tumorais.jpg)

## 7. Conclusão

Através da análise da revisão de literatura foi possível observar a importância dos marcadores biológicos na obtenção de informações para se complementar a terapêutica de um indivíduo afetado com alguma neoplasia. Entretanto, a busca por respostas em relação ao câncer passa pela prevenção, precocidade do diagnóstico e de tratamentos existentes, que tragam certo alívio ou melhora da qualidade de vida.

Para que isso seja possível, estudos têm sendo realizados devido às inquietações de cientistas que desde Van Deen vem realizando ensaios que detectam e monitoram um tumor de forma precoce, quer seja, através da análise de antígenos, proteínas, enzimas ou de outra base biológica. Os marcadores oncológicos tem sido constantemente utilizados na intenção de se identificar algo que no passado era considerado fatal, porém, a trajetória dos estudos tem demonstrado que os avanços tecnológicos foram capazes de se perceber a vinculação do marcador á formação de origem do tumor o que acelerou a escolha do tipo de exame a ser solicitado em cada caso suspeito de câncer.

Apesar de sua importância esses exames ainda não são capazes de darem com exatidão uma especificidade ou sensibilidade que confirme o diagnóstico da doença, sendo necessários assim mais estudos que demonstrem como as bases biológicas podem ser aplicadas com êxito na descoberta precoce do câncer humano.

## 8. Referências

- Almeida, JRC et al. **Marcadores Tumorais**. Revista Brasileira de Cancerologia. 2007. Disponível em; [https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n\\_53/v03/pdf/revisao1.pdf](https://rbc.inca.gov.br/site/arquivos/n_53/v03/pdf/revisao1.pdf) Acesso em: 14/09/2015.
- Bullrich, F. MacLachlan TK, Sang N, Druck T, ML Veronese, Allen SL, Chiorazzi N, Koff A, Heubner K, CM Croce, et al. **Mapeamento Cromossômico de membros da família CDC 2 de proteínas quinases, CDK 3, CDK6, PISSLRE e PITALRE, e um inibidor de CDK p27kip 1, para regiões envolvidas em câncer humano.** *Cancer Res.* 15 de março de 1995; 55(6): 1199-1205. [PubMed]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7882308> Acesso em: 06/05/2018.
- Carareto, Claudia Marcia Aparecida et al. **Elementos de transposição, diversidade, aplicações e impacto nos genomas dos seres vivos**. Sociedade brasileira de Genética. Rio de Janeiro. Editora FIOCRUZ, 2015.
- Cintra, J. Mariana. **Imunologia do Câncer**. 2002. Disponível em: <http://repositorio.uniceub.br/jspui/bitstream/123456789/2487/2/9915020.pdf> Acesso em: 06/05/2018.
- Estrela, Alessandra da Silva, Serakides, Rogéria e Dantas, Geovanni Cassali. **Carcinogênese Hormonal e Neoplasias Hormônio-dependentes**. 2004. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/v34n2/a48v34n2.pdf>. Acesso em: 05/07/18.
- Filho, João Tadeu D. S, Monteiro, Jorge Murilo G, Andrade, Inêz Barcellos. **Tratamento da Doença de Depósito de cadeia leve idiopática: remissão completa com Bortezomib e Dexametasona**. 2016. Disponível em [http://www.scielo.br/pdf/jbn/pt\\_0101-2800-jbn-38-04-0450.pdf](http://www.scielo.br/pdf/jbn/pt_0101-2800-jbn-38-04-0450.pdf)
- Ferraz, Maria Lúcia C. Gomes, Andriolo, Adagmar. **Marcadores Tumorais Bioquímicos**. 2012. Disponível em: [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id\\_materia=105](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=105). Acesso em 14/10/2018.
- Ferreira, Juliana Nunes, Lury, Renata Barbosa Ribeiro Correia, Oliveira, Renata Moreira de, Watanabe, Silvia Naomi, Possari, João Francisco, Lima, Antônio Fernandes Costa. **Manejo da Neutropenia Febril em Pacientes Adultos Oncológicos**. 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n6/pt\\_0034-7167-reben-70-06-1301.pdf](http://www.scielo.br/pdf/reben/v70n6/pt_0034-7167-reben-70-06-1301.pdf). Acesso em 15/10/2018.
- Ghaffar, Abdul. **Imunologia dos Tumores Microbiologia e Imunologia On-line**. Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter18.htm> Acesso em: 06/05/2018.

Guyton, A.C. **Tratado de fisiologia médica**. 9 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. 1014p.

Hanahan, Douglas and Weinberg, Robert. **Hallmarks of Cancer**. Disponível em: <https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2800%2981683-9> Acesso em: 31/07/2018.

**Imunologia do Câncer**. Academia de Ciência e Tecnologia, SP. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/index.php/publicacoes/artigos-cientificos/imunologia-do-cancer/> Acesso em: 30/07/2018.

Mihaj, G. Netea, et al. **Trained immunity: A program of innate immune memory in health and disease**. Disponível em: <http://science.sciencemag.org/content/352/6284/aaf1098>. Acesso em: 31/07/2018.

Molon, Barbara, Cali, Bianca e Viola, Antonella. **T Cells and Cancer: How Metabolism Shapes Immunity** 2016. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/292589675\\_T\\_Cells\\_and\\_Cancer\\_How\\_Metabolism\\_Shapes\\_Immunity](https://www.researchgate.net/publication/292589675_T_Cells_and_Cancer_How_Metabolism_Shapes_Immunity) Acesso em 31/07/2018.

Murphy, Kenneth. et al. **Imunobiologia de Janeway**. Artmed, 7ª edição, 899 páginas (pag 47). Porto Alegre, 2010.

Naoum, Paulo Cesar. **Imunologia do Câncer**. 2013. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/imunologia/imunocancer.pdf> Acesso em: 06/05/2018.

Pines, J. **Cyclins, CDKs and cancer**. *Cancer Biol*, v.6, p.63- 72, 1995.

Queiroz Pinto, Bruna. **Imunologia dos Tumores**. 2015. Disponível em: [www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/seminario-imunidade-tumores.pdf](http://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/seminario-imunidade-tumores.pdf) Acesso em: 05/05/2018.

Reis, C. J. F. **Rastreamento e diagnóstico de neoplasias de ovário-papel dos marcadores tumorais**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, v. 27, n.4, pág. 222-227, 2008.

Reznik, Ed. Miller, Martin L, S, Yasin S, Riaz, Nadeem, Sarungbam, Judy, Tickoo, Satish K , Al-Ahmadie, Hikmat A, Lee, William, Hakimi, Venkatraman E Seshan, A. Ari, Sander, Chris **Mitochondrial DNA copy number variation across human cancers**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901439>. Acesso em 31/07/2018.

Teva, Antônio. et al. **Conceitos e Métodos para formação de profissionais em laboratório de saúde**. **Imunologia**. Capítulo 1. Disponível em [http://www.fiocruz.br/ioc/media/ConceitosMetodos\\_volume4.pdf](http://www.fiocruz.br/ioc/media/ConceitosMetodos_volume4.pdf) Acesso em: 06/05/2018.

Wilson José Couto; Jefferson Luiz Gross; Daniel Deheinzelin; Riad Naim Younes. **Tumores de células germinativas primários do mediastino.** Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302006000300020](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302006000300020). Acesso em 15/10/2018.

<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf> Sociedade Americana do Câncer. Fatos e figuras de Câncer. 2018. Acesso em 14/03/2019.