

# Os biomarcadores ideais para o rastreamento de câncer de mama e de pulmão: uma revisão da literatura

## *The ideal markers for breast and lung cancer screening: a literature review*

Davilyn Conte<sup>1</sup>

Gisele da Silva da Fonseca<sup>2</sup>

### Resumo

Os biomarcadores tumorais em sua maioria são proteínas ou pedaços de proteínas incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. O objetivo desse trabalho é revisar quais são os biomarcadores ideais para o rastreamento de câncer de mama e do câncer de pulmão. A busca foi desenvolvida nos meses de fevereiro a março de 2020 através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em saúde (BVS), SciELO, PubMed, e o Google acadêmico. Ao todo foram encontrados 28 artigos, sendo artigos originais, revisões e resumos científicos. Os biomarcadores tumorais ideais para o rastreamento de câncer de mama são os receptores hormonais o estrógeno e a progesterona, Cerb B2, Catepsina D, e CA 15.3. Já os biomarcadores tumorais para o rastreamento do câncer de pulmão são os CEA (antígeno carcinoembrionário), TPA (antígeno polipeptídico tecidual), SCC-Ag (antígeno de carcinoma de células escamosas), Chr A (cromogranina A) e o NSE (enolase neurônio-específica). Conclui-se mediante a realização da revisão bibliográfica, que o estudo dos biomarcadores tumorais tem se mostrado de grande importância no rastreamento do câncer de mama e de pulmão. São eles que orientam a conduta quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia.

### Palavras-chave

Biomarcadores; neoplasias; pulmão; mama

## INTRODUÇÃO

O câncer é o nome dado a um conjunto de mais de cem doenças<sup>(1)</sup> desencadeadas por células que perderam seu controle e que não vão conseguir ativar a morte celular programada por apoptose, sofrendo sucessivas mitoses descontroladamente na formação de tecidos em excesso.<sup>(2)</sup> Esses tecidos são chamados de tumores, e podem se espalhar para diversas regiões do corpo quando classificados como um crescimento canceroso ou tumor maligno. Já um crescimento não canceroso benigno não se espalha para as outras regiões do corpo.<sup>(2)</sup> Segundo Gadelha et al.,<sup>(3)</sup> o câncer pode ser definido como um conjunto de doenças de diferentes localizações e tipos morfológicos, porém com duas características presentes em todas as suas variantes: ocorre o crescimento celular descontrolado e a capacidade de extensão para um outro tecido fora o de origem.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) divulga novos dados sobre a doença que pode atingir 625 mil pessoas em

2020 no Brasil. Desses 625 mil novos casos 50,3% deverão ocorrer em homens e 49,7% em mulheres. O INCA ainda ressalta que a prevenção continua sendo a melhor forma de evitar a doença, já que aproximadamente um terço dos casos novos poderiam ser evitados pela redução ou mesmo a eliminação de fatores de risco ambientais e os relacionados a hábitos de vida.<sup>(4)</sup> Se não adotadas medidas de prevenção, 6 milhões de pessoas poderão morrer até 2025 de forma prematura pela doença.<sup>(4)</sup>

Os biomarcadores tumorais em sua maioria são proteínas ou pedaços de proteínas<sup>(4)</sup> incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios.<sup>(5)</sup> Esses biomarcadores tumorais são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento das células neoplásicas.<sup>(6)</sup> Essas substâncias funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença desse tumor.<sup>(7)</sup>

<sup>1</sup> Biomédica. Graduada pelo Centro Universitário - Caxias do Sul, RS, Brasil.

<sup>2</sup> Biomédica. Graduada pelo Centro Universitário - Caxias do Sul, RS, Brasil.

Instituição: Faculdade da Serra Gaúcha (FSG) - Centro Universitário. Caxias do Sul-RS, Brasil.

Recebido em 05/11/2020

Aprovado em 14/01/2021

DOI: 10.21877/2448-3877.202101974

Esses biomarcadores podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognósticos,<sup>(7,8)</sup> além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento.<sup>(9)</sup> Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunoistoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogênese, genes supressores de tumores e alterações genéticas. Cada biomarcador tumoral tem um valor de referência determinado, taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes deverão ser investigadas. O biomarcador 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 recidiva.<sup>(10)</sup>

O biomarcador tumoral perfeito seria aquele que apenas se elevasse em caso de câncer, porém grande parte dos biomarcadores se altera também com situações fisiológicas como no caso a gravidez. Além disso, o biomarcador deverá garantir uma leitura de fase em que o câncer se encontra, indicando um prognóstico e uma relação com a efetividade do tratamento.<sup>(11)</sup> Até o momento, nenhum biomarcador tumoral atendeu a todos os requisitos que o tornariam 100% eficaz, mas inúmeras pesquisas na área vêm garantindo avanços importantes.<sup>(12)</sup>

O câncer de mama tornou-se de grande importância para saúde pública, sendo relacionado à principal causa de mortalidade por câncer entre mulheres no País. Pode ocorrer por diversos fatores, dentre eles: histórico familiar, susceptibilidade genética, idade, menstruação precoce, menopausa, ausência de gravidez, obesidade e a reposição hormonal. Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), estima-se que para os anos de 2018-2019 sejam diagnosticados 59.700 novos casos de câncer de mama no Brasil. O câncer de mama apresenta diversos biomarcadores tumorais que podem ser encontrados em diferentes estágios do desenvolvimento do tumor desde o início até a possível cura. Alguns biomarcadores tumorais que são importantes para o diagnóstico do câncer de mama como os receptores de hormônios estrógeno e a progesterona, Cerb B2, Catepsina D e CA 15.3.

O câncer de pulmão é o segundo mais comum em homens e mulheres no Brasil, representando cerca de 13% dos novos casos de câncer. Aproximadamente 85% dos casos diagnosticados com câncer de pulmão estão relacionados ao tabagismo e exposição passiva ao tabaco, se tornando um importante fator de risco para o desenvolvimento da doença.<sup>(12)</sup> O uso de biomarcadores moleculares tem sido auspicioso no rastreio das neoplasias pulmonares.<sup>(13)</sup> Na neoplasia de pulmão, os biomarcadores biológicos mais utilizados são: antígeno carcinoembrionário (CEA), antígeno polipeptídeo tecidual (TPA), antígeno do carcinoma de células escamosas

(SCC-Ag), cromogranina A (Chr A), enolase neurônio-específica (NSE). Neste sentido, o objetivo deste trabalho será revisar os biobiomarcadores ideais para o rastreamento do câncer de mama e o câncer de pulmão.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória de caráter bibliográfico, apoiada nos artigos científicos publicados por autores que associem os biomarcadores tumorais correlacionando-os com a investigação dos cânceres. Uma pesquisa exploratória tem o intuito de tornar o problema mais explícito e seu principal objetivo é o aprimoramento de ideias ou descobertas de intuições.<sup>(14)</sup> O estudo em questão apresentará uma trajetória bibliográfica a ser percorrida e se apoiará nas leituras exploratórias e seletivas de material de pesquisa, contribuindo para o processo de síntese e análise de vários estudos, criando um corpo de leitura compreensível.

Para as buscas foram utilizadas as seguintes palavras-chaves: biomarcadores tumorais; neoplasias; diagnóstico. A busca foi desenvolvida nos meses de fevereiro a março de 2020 através das seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual em saúde (BVS), SciELO, PubMed, e o Google acadêmico. Ao todo foram encontrados 28 artigos, sendo artigos originais, revisões, resumos científicos. Após a seleção das publicações que atenderem aos critérios de inclusão, realizou-se a coleta de dados de interesse (autores, data, periódico de publicação, objetivos e os principais resultados). Os artigos que não correlacionavam biomarcadores tumorais e cânceres foram excluídos da pesquisa.

## RESULTADOS E DISCUSSÕES

### O câncer de mama e os principais biomarcadores tumorais (Receptores hormonais, o estrógeno e a progesterona, Cerb B2, Catepsina D, CA 15.3).

Os receptores hormonais, os receptores de estrógeno e progesterona, são biomarcadores associados aos tecidos onde estão presentes na superfície das células como proteínas que são específicas para cada hormônio, e os mais estudados em neoplasias mamárias são o estrógeno e a progesterona.<sup>(15)</sup>

O oncogene Cerb B2 pertence à família de receptores de membrana cujo domínio extracelular pode ser identificado por meio de dosagem em cultura ou liberado na circulação. Este é amplificado e hiperexpresso em 20% a 40% dos carcinomas primários de mama, tendo seu papel nesta neoplasia investigado, porém os resultados se mantêm controversos. A correlação entre o Cerb B2 e o prognóstico de câncer de mama tem sido examinado, contudo é considerável atenção à recidiva tumoral e à so-

brevidade de pacientes. Entretanto, é um fator importante em pacientes em tratamento de câncer de mama cujos tumores exibem expressão aumentada desse biomarcador e podem ter benefício com altas doses de quimioterapia.<sup>(15)</sup> O Cerb 2 tem sido estudado em carcinomas de mama desde que Slamon et al.,<sup>(22)</sup> demonstraram uma associação entre a sua amplificação e o mau prognóstico.

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, que pode ser encontrada praticamente em todas as células dos mamíferos, sendo um biomarcador tumoral muito estudado no câncer de mama. A função fisiológica da catepsina D é desconhecida, mas parece estar envolvida na degradação das proteínas teciduais, ou seja, tanto em condições normais como patológicas. O seu papel na carcinogênese está associado à estimulação de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e, devido ao seu poder proteolítico, facilitaria a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e a membrana basal.<sup>(16)</sup> Estas evidências levaram à elaboração da hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais facilitaria a iniciação e progressão do processo metastático.<sup>(17)</sup> Segundo Nakopoulou et al.,<sup>(18)</sup> a catepsina D é uma proteína claramente associada à invasividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares. Porém, alguns estudos têm demonstrado que altos níveis de catepsina D se associam com pior prognóstico para essa neoplasia,<sup>(19,20)</sup> e a maioria dos autores não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para catepsina D.<sup>(21)</sup>

O CA 15.3 é um dos biomarcadores mais específicos e se torna superior ao CEA (antígeno carcinoma embrionário). Sua sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estado clínico do paciente. Na sua fase inicial, 23% dos casos apresentam aumento na sua grande utilização para o prognóstico no retorno do câncer antes de ocorrer os sinais em até um ano e um mês nestes casos se aconselha a dose sérica de CA 15.3 a certos tipos de neoplasias como: câncer de mama, ovário, colo útero e pulmão. Em outros níveis são observados diferentes tipos de hepatite crônica, tuberculose, lúpus e a sarcoidose. Entende-se que o CA 15.3 não é seguro para apresentar um diagnóstico preciso.

### **Câncer de pulmão e os principais biomarcadores tumorais (CEA, TPA, SCC-Ag, Chr A e NSE)**

O antígeno carcinoembrionário (CEA), foi descrito em 1965 por Gold e Freedman, sendo definido como uma glicoproteína ácida oncofetal de 200 kDa. Está presente no epitélio gastrointestinal que muda eletroforicamente na área b-globulina, que normalmente é associado aos carcinomas do sistema digestório, pulmão e mama.<sup>(23,24)</sup>

O antígeno polipeptídico tecidual (TPA) é útil na avaliação de neoplasias da bexiga, do mesotelioma, na asbestose e do câncer de pulmão. É caracterizado por um

conjunto de moléculas de peso molecular que varia de 22 a 45 kDa. Eleva-se nos tecidos em divisão ativa, também em proliferações malignas de origem epitelial, mas não em tumores necrosados ou estabilizados. Contrariamente de outros biomarcadores tumorais, sua taxa não está relacionada à massa tumoral e sim à atividade proliferativa.<sup>(25)</sup> O antígeno de carcinoma de células escamosas (SCC-Ag) caracteriza-se por uma subfração de antígenos que estão associados aos carcinomas de células escamosas e é frequentemente utilizado como marcador no carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, pulmão, esôfago, dentre outros.<sup>(26)</sup>

A cromogranina A é uma glicoproteína secretada pelos tecidos neuroendócrinos, é um marcador relacionado com o avanço da doença, resposta à terapia, recidiva da neoplasia e com o tamanho do tumor. A cromogranina A pode elevar-se em tumores neuroendócrinos gastroenteropancreáticos, em doenças endócrinas e gastrointestinais, cânceres não gastrointestinais, como o câncer de pulmão.<sup>(27)</sup> O uso da enolase neurônio-específica (NSE) como marcador tumoral de pulmão iniciou em 1980 a partir de estudos de Cole e colaboradores, descrevendo a NSE como um marcador histoquímico das células pulmonares que apresentam distinção neuroendócrina.<sup>(28)</sup> 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 especificidade.<sup>(29,30)</sup>

## **CONCLUSÃO**

Conclui-se, mediante a realização da revisão bibliográfica, que o estudo dos biomarcadores tumorais tem se mostrado de grande importância no rastreamento do câncer de mama e de pulmão. São eles que orientam a conduta quanto ao prognóstico, grau de estadiamento, tratamento e posteriormente para acompanhar a sua eficácia. Há uma diversidade de biomarcadores tumorais, é necessário conhecimento para identificação do marcador mais eficiente conforme o tipo de neoplasia. Devem vir acompanhados de outros métodos complementares.

### **Abstract**

*Most tumor biomarkers are proteins or pieces of protein including cell surface antigens, cytoplasmic proteins, enzymes and hormones. The purpose of this work is to review what are the ideal biomarkers for screening for breast cancer and lung cancer. The search was developed from February to March 2020 through the following databases: Virtual Health Library (VHL), SciELO, PubMed and Google Academic. In all, 28 articles were found, including original articles, reviews, scientific abstracts. The ideal tumor biomarkers for breast cancer screening are the hormone receptors estrogen and progesterone, Cerb B2, Cathepsin D, CA 15.3. The tumor biomarkers for lung cancer screening are CEA (carcinoembryonic antigen), TPA (tissue polypeptide antigen), SCC-Ag (squamous cell carcinoma antigen), Chr A (chromogranin A) and NSE (neuron enolase -specific). It is concluded that by carrying out this literature review, in which the*

*study of tumor biomarkers has shown to be of great importance in screening for breast and lung cancer. They are the ones who guide the conduct regarding prognosis degree of staging, treatment and subsequently to monitor its effectiveness.*

**Keywords**

*Biomarkers; neoplasm; lung; breast*

**REFERÊNCIAS**

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar. Câncer. Disponível em: < http:// www2.inca.gov.br/ wps/wcm/connect/cancer/site/loquee>. Acesso em 03 de março de 2020.
2. Tortora Gerard J. Corpo Humano: Fundamentos de anatomia e fisiologia. 4 ed. Porto Alegre: Artmed Editora, p.55, 2000.
3. Gadelha MIP, Costa MR, Almeida RT. Estadiamento de tumores malignos- análise e sugestões a partir de dados da APAC. Revista brasileira de Cancerologia, 2005. 51(3):193-199.
4. Dados divulgados em coletiva de imprensa do INCA para o lançamento da Estimativa 2020. Rio de Janeiro, 4 de fevereiro de 2020. Documento disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>. Sociedade brasileira de medicina de família e comunidade- Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/estimativa-2020-cancer-no-brasil/acesso-em-17-de-março-de-2020>.
5. Mattos LL, Machado LN, Sugiyama MM, Bozzetti RM, Pinhal MAS. Tecnologia aplicada na detecção de biomarcadores tumorais. Arq méd ABC. 2005; 30(1):19-25.
6. Capelozzi VL. Entendendo o papel de biomarcadores biológicos no câncer de pulmão. J Pneumol. 2001; 27(6):321-28.
7. Silveira AS. Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e biomarcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005: 135-52.
8. Alonzo TA. Standards for reporting prognostic tumor marker studies. J Clin Oncol. 2005; 23(36):9053-9054.
9. Pacheco FA, Paschol MEM, Carvalho MGC. Biomarcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica. J Pneumol. 2002; 28(3):143-49.
10. Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário: papel dos biomarcadores tumorais. Rev Bras Ginecol Obstet. 2005; 27(4):222-27.
11. Solnica, Bogdan. Not easy to became a tumor marker. Pol Arch Med Wewn. 2016; 126(11): 845-846.
12. Almeida, José Ricardo Chamhum et al. Biomarcadores tumorais: Revisão de Literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3):305-316.
13. Instituto Nacional do Câncer - Câncer de Pulmão- Disponível em [www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao](http://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-pulmao) acesso em 17 de março de 2020.
14. Silva HAP, Mainenti P, Laizo A. O papel de biomarcadores tumorais no câncer de pulmão: revisão da literatura. Rev Med Minas Gerais 201.
15. Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Biomarcadores tumorais: revisão de literatura. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3):305-316.
16. Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: biomarcadores tumorais ( revisão de literatura ). Revista Brasileira de Cancerologia, 2001, 47(4): 377-88.
17. 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.
18. Nakopoulou L, Lazaris AC, Baltas D, Giannopoulou I, Kavantzias N, Tzonou A. Prognostic evaluation of estrogenregulated protein immunoreactivity in ductal invasive breast cancer. Virchows Archiv. 1995;427:33-40.

19. 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. doi: 10.1136/jcp.49.1.57.
20. 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. doi: 10.1002/1097-0142(19930315)71:6<2006::aid-cnrcr2820710614>3.0.co;2-q
21. 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.
22. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, et al., Studies of the her 2- neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. Science. 1989; 235: 177-82.
23. Simonetti AC, Melo de Lima HJ, Andrade Barbosa CE, de Vasconcelos Soares V. Variações dos valores séricos do CEA, bilirrubinas e aminotransferases em indivíduos oncológicos. Rev. Bras. An. Clin. 2017.
24. Hoskovec D, Varga J, Konecná E, Antos F. Levels of CEA and Ca 19- 9 in the sera and peritoneal cavity in patients with gastric and pancreatic cancers. Acta Cirúrgica Brasileira - 2012, Vol. 27 (6).
25. Antígeno Tissular Polipeptídico - Câncer de Bexiga- Exames afins. Disponível em [ciriades@yahoo.com](mailto:ciriades@yahoo.com)
26. Fu J, Wang W, Wang Y, Liu Ch, Wang P. The role of squamous cell carcinoma antigen (SCC Ag) in outcome prediction after concurrent chemoradiotherapy and treatment decisions for patients with cervical cancer. Radiation Oncology (2019) 14:146 doi.org/10.1186/s13014-019-1355-4.
27. Modlin IM, Gustafsson BI, Moss SF, Pavel M, Tsolakis AV, Kidd M. Chromogranin A-biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. Ann Surg Oncol. Sep. 2010; 17 (9): 2427-43. doi: 10.1245 / s10434-010-1006-3.
28. Fleury medicina e saúde- Novo método de dosagem de cromogranina A por proteômica direcionada entra em rotina no Fleury. Revista Médica Ed. 3 - 2018. Disponível em: [www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/novo-metodo-de-dosagem-de-cromogranina-a-por-proteomica-direcionada-entra-em-rotina-no-fleury-revista-m](http://www.fleury.com.br/medico/artigos-cientificos/novo-metodo-de-dosagem-de-cromogranina-a-por-proteomica-direcionada-entra-em-rotina-no-fleury-revista-m).
29. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. Pulmão RJ 2008;17(1):13-17.
30. 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. doi: 10.1136/thx.40.2.85.

Correspondência

**Davilyn Conte**

*Faculdade da Serra Gaúcha (FSG) - Centro Universitário  
Rua Os Dezoito do Forte, 2366 - Centro  
95020-472 – Caxias do Sul-RS, Brasil*