

MARCADORES TUMORAIS - A VISÃO PRÁTICA DO ONCOLOGISTA BRASILEIRO

Tumor markers - Practical use by Brazilian oncologists

AGNALDO ANELLI¹ DANIEL LUIZ GIMENES² SILVIO RAMON AYALA² ALINE A. P. ROCHA²

Introdução: O objetivo primário do estudo foi verificar a utilização dos marcadores tumorais na prática clínica diária. **Métodos:** Utilizando a lista de endereços da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, 330 questionários foram enviados, direcionados ao uso dos marcadores tumorais. **Resultados e Conclusões:** Trinta por cento dos questionários foram retornados. As indicações para rastreamento populacional, seguimento de doença tratada com intenção curativa e tratamento de doença metastática foram heterogêneas. A inconstância das respostas fortalece a necessidade de uma padronização nacional no uso de marcadores tumorais.

Unitermos: Marcadores tumorais.

Keywords: Tumor markers.

Introdução

1 - Chefe do Depto de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo, São Paulo.

2 - Residente do Depto de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo, São Paulo.

Marcadores tumorais são, por definição, substâncias produzidas por tecidos neoplásicos e que podem ser medidas quantitativamente ou qualitativamente através de meios bioquímicos ou imunoistoquímicos na corrente sanguínea ou tecidos, para detecção de uma neoplasia maligna e eventualmente identificar o órgão de origem, estabelecer a extensão da doença, monitorar a resposta ao tratamento e detectar precocemente a recidiva. Do ponto de vista clínico, um marcador tumoral apresenta pelo menos quatro usos potenciais: 1) screening ou rastreamento populacional, 2) diagnóstico, 3) determinação do prognóstico e 4) monitoramento terapêutico. Infelizmente, os marcadores tumorais disponíveis não são capazes de realizar todas estas funções sem margens de erro.

Para melhor compreensão, duas definições devem ser compreendidas: 1) sensibilidade - é definida como sendo a capacidade de detecção de um determinado resultado em uma amostra analisada, por ex., um marcador extremamente sen-

Endereço para correspondência: Depto de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

sível seria capaz de detectar neoplasia maligna no momento onde uma única célula completou o processo de malignização; 2) especificidade - é a capacidade do teste em identificar a população negativa, neste caso sem câncer, entre os indivíduos estudados. O número de falso-positivos e falso-negativos irá variar entre populações com diferentes prevalências de um determinado tipo de câncer; assim sendo, um particular marcador tumoral terá um alto valor preditivo quando em aplicação a uma população com alta prevalência do tipo de câncer que está sendo estudado. Frequentemente esta é a razão pela qual um marcador tumoral falha em um teste de rastreamento (screening) quando aplicado em uma população na qual a prevalência de câncer é muito baixa. A falta de especificidade e sensibilidade da maioria dos marcadores tumorais torna-os pouco eficientes para screening e detecção precoce de carcinomas.

Muitos marcadores tumorais são introduzidos na prática clínica diária, assumindo-se que a informação fornecida ao clínico irá reverter-se em benefício ao paciente. No entanto, o uso indevido dos marcadores tumorais pode levar a decisões clínicas equivocadas, que poderiam ser diferentes se tomadas sem o valor determinado por tal exame. Poucas normatizações foram publicadas em relação ao uso racional dos marcadores tumorais na prática clínica diária (4).

Objetivo

A finalidade do estudo foi conhecer a visão do oncologista clínico brasileiro em relação ao uso de marcadores tumorais na prática clínica diária.

Material e métodos

Utilizando a lista de endereços dos sócios da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), foram enviados 330 envelopes para todo o país, contendo questionário abordando o uso de marcadores tumorais e um envelope selado com endereço para retorno. Anexa, acompanhava a explicação de que o questionário pretendia conhecer a visão prática do uso dos marcadores tumorais.

O questionário era composto das seguintes questões:

- 1 - Como você utiliza o marcador CA-125 (câncer de ovário)?
- 2 - Como você utiliza o marcador PSA (próstata)?
- 3 - Como você utiliza o marcador CEA (cólon)?
- 4 - Como você utiliza o marcador CEA (mama)?
- 5 - Como você utiliza o marcador CA-15.3 (mama)?
- 6 - Como você utiliza o beta-HCG (tumores de células germinativas)?
- 7 - Como você utiliza a alfafetoproteína (tumores de células germinativas)?

8 - Como você utiliza a alfafetoproteína (tumores hepáticos)?

Além destas questões, solicitava-se ao oncologista que anotasse outros marcadores que fossem utilizados em sua prática diária, especificando a indicação de uso.

Para cada questão, as seguintes alternativas eram oferecidas, permitindo-se todas as respostas aplicáveis:

A - Rastreamento (screening) para populações de alto risco.

B - Seguimento para detecção de recidiva em pacientes operados, com finalidade curativa.

C - Avaliação de resposta ao tratamento sistêmico, no caso da doença avançada.

D - Seguimento após tratamento da doença metastática.

As questões 4 e 5 apresentavam a seguinte alternativa adicional:

Não vejo aplicação clínica para este marcador em câncer de mama.

Resultados

Das 330 correspondências enviadas, 99 médicos (30%) responderam e remeteram seus questionários. Quatorze questionários retornaram sem preenchimento devido a mudança no endereço.

Uso de marcadores tumorais como rastreamento

Dentre os oncologistas que responderam ao questionário (n = 99), os marcadores tumorais são úteis no rastreamento de populações de alto risco na seguinte frequência: 11 utilizam CA-125 para câncer de ovário, 65 utilizam PSA para câncer de próstata, 17 utilizam CEA para câncer de cólon, 9 utilizam CA-15.3 para câncer de mama, 6 utilizam beta-HCG para tumores de células germinativas, 5 utilizam alfafetoproteína para tumores de células germinativas e 21 utilizam alfafetoproteína para rastreamento de tumores hepáticos. A figura 1 representa estes dados.

Figura 1 - Uso de marcadores tumorais no rastreamento de populações de risco

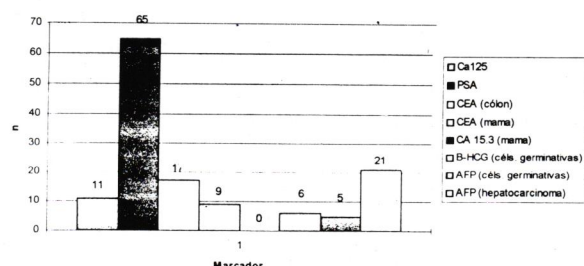


Figura 1 - Uso de marcadores tumorais no rastreamento de populações de risco

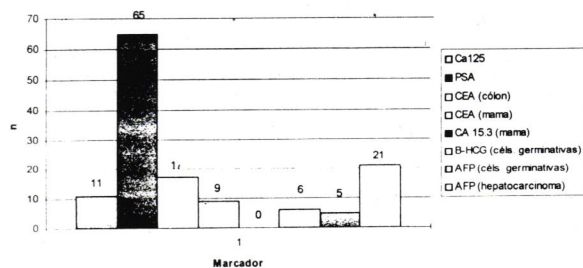


Figura 3 - Uso de marcadores na avaliação da eficácia do tratamento sistêmico na doença avançada

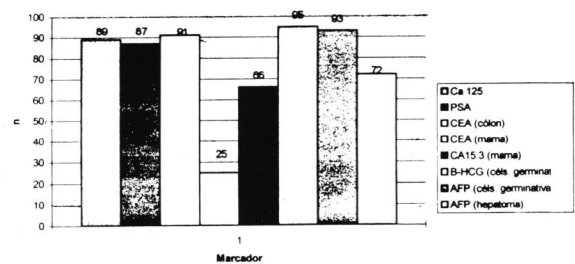


Figura 2 - Uso de marcadores tumorais para a detecção de recidivas

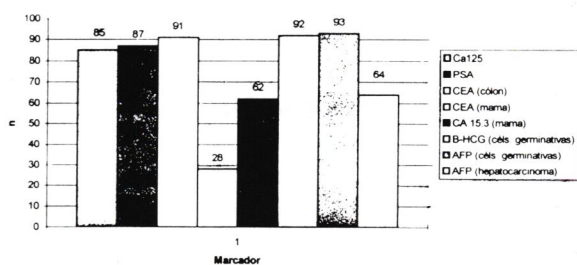
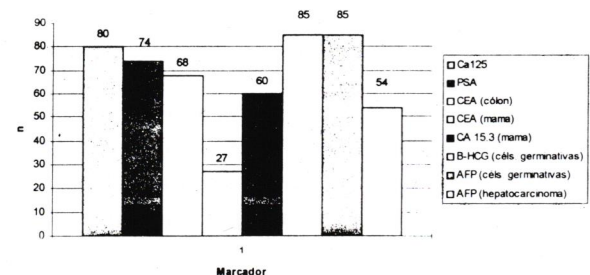


Figura 4 - Uso de marcadores na detecção de recaída após tratamento de doença metastática



Uso de marcadores tumorais para detecção de recidiva em pacientes operados com finalidade curativa

Com esta aplicação, 85 oncologistas utilizam CA-125 para câncer de ovário, 87 utilizam PSA para câncer de próstata, 91 utilizam CEA para câncer de cólon, 28 utilizam CEA para câncer de mama, 62 utilizam CA-15.3 para câncer de mama, 92 utilizam beta-HCG para tumores de células germinativas, 93 utilizam alfafetoproteína para tumores de células germinativas e 64 utilizam alfafetoproteína para tumores hepáticos. A figura 2 representa estes dados.

Avaliação da eficácia do tratamento sistêmico na doença avançada

Para avaliar a eficácia do tratamento sistêmico, no caso de doença avançada, dos 99 oncologistas, 89 utilizam CA-125 para monitorizar a resposta em câncer de ovário, 87 utilizam PSA na monitorização do tratamento sistêmico para câncer de próstata, 91 utilizam CEA para monitorizar câncer de cólon, 25 utilizam CEA para monitorizar câncer de mama, 66 utilizam CA-15.3 para câncer de mama, 95 utilizam beta-HCG para tumores de células germinativas, 93 utilizam alfafetoproteína para tumores de células germinativas e 72 alfafetoproteína para tumores hepáticos. A figura 3 representa estes dados.

Detecção de recaída após tratamento de doença metastática

Para seguimento após tratamento da doença metastática, com intenção de detecção da recidiva da neoplasia, dos 99 oncologistas que responderam o questionário, 80 acreditam na utilização de CA-125 para detecção de recaídas de câncer de ovário metastático, 74 acreditam na utilização de PSA para câncer de próstata, 68 acreditam na utilização de CEA para câncer de cólon, 27 acreditam na utilização de CEA para câncer de mama metastático, 60 em CA-15.3 para câncer de mama metastático, 85 em beta-HCG para tumores de células germinativas disseminado, 85 acreditam na utilização de alfafetoproteína para tumores de células germinativas e 54 em alfafetoproteína para tumores hepáticos avançados.

Em relação à utilização dos marcadores CEA e CA-15.3 em câncer de mama, 52 e 14 oncologistas, respectivamente, não encontram aplicação clínica no rastreamento, tratamento ou detecção de recidivas. A figura 4 representa estes dados.

Os outros marcadores mencionados estão descritos na tabela 1. O CA-19.9 foi mencionado por 22 oncologistas como sendo de importância no rastreamento, diagnóstico e monitorização terapêutica do câncer de pâncreas e do tubo digestivo alto, principalmente o estômago. Outros marcadores mencionados foram: CA-72.4, CYFRA-21, CA-50, enolase

Tabela 1 - Outros marcadores tumorais utilizados na prática clínica diária

Marcador tumoral	Neoplasia utilizada	Nº de oncologistas clínicos
DHL	Linfoma não-Hodgkin	11
DHL	Tumor de testículo	4
DHL	Mieloma	2
DHL	Outros tumores	5
Beta 2 microglobulina	Mieloma	7
Beta 2 microglobulina	Linfoma não-Hodgkin	7
Fosfatase alcalina	Metástase óssea	3
	Metástase hepática	1
VMA	Tumor de Wilms	1
	Neuroblastomas	3
	Tumores neuroendócrinos	1
5-HIA	Tumores carcinóides	3
Calcitonina	Carcinoma medular tireóide	4
Tireoglobulina	Câncer de tireóide	1
MCA	Câncer de mama	1
Cobre sérico	Doença de Hodgkin	1
CA-19.9	Tubo digestivo	22
	Câncer de pâncreas	22
	Câncer de vias biliares	2
	Pulmão	1
CA-72.4	Câncer gástrico	7
	Câncer de ovário	2
	Tubo digestivo	3
CEA	Câncer de pulmão não-pequenas células	1
	Câncer gástrico	2
NSE	Câncer de pulmão pequenas células	4
	Tubo digestivo	2
Fosfatase ácida prostática	Câncer de próstata	4
CA-50	Câncer de cólon	1
	Câncer gástrico	2

neuroespecífica, fosfatase ácida prostática, desidrogenase láctica, beta 2 microglobulina, fosfatase alcalina, gama glutamil transferase, ácido vanil mandélico, ácido 5-hidroxi indol acético, calcitonina, tireoglobulina, MCA e cobre sérico.

Discussão

Embora represente um número limitado de todo o universo de médicos que praticam oncologia no Brasil, este estudo demonstra a heterogeneidade com a qual os marcadores tumorais são utilizados na prática clínica diária. Na falta de orientação ou normatização nacional, tomemos como referência a orientação da American Society of Clinical Oncology (Asco) (1). Em 1995, a mencionada sociedade, que congrega oncologistas de todo o mundo, organizou uma "força-tarefa" para estabelecer orientações práticas quanto ao uso de marcadores tumorais em câncer de mama e colorretal. Para tal, uma revisão da literatura em língua inglesa foi realizada, utilizando-se o Medline e os dados foram analisados por um grupo de especialistas na área. Os seguintes marcadores fo-

ram avaliados para câncer de mama: CA 15.3, CEA, receptores de estrogênio e progesterona, citometria de fluxo e ploidia de DNA, citometria de fluxo e índice de proliferação (% fase S), p53, c-erb-2 e catepsina D. Para câncer colorretal foram analisados: CEA, ácido siálico associado a lipíde (Lasa), CA 19.9, citometria de fluxo e ploidia de DNA, citometria de fluxo e índice de proliferação (% fase S), p 53 e oncogene ras.

Os dados encontrados na literatura para câncer de cólon, corroborados pela revisão crítica estabelecida pela American Society of Clinical Oncology, estabelecem que o antígeno carcinoembrionário (CEA), não seja utilizado como rastreamento populacional, devido a uma sensibilidade de cerca de 40% e especificidade de 90% (7). Em nossa análise, 17 oncologistas (17.2%) acreditam que CEA seja adequado para o rastreamento de populações de alto risco. Ainda em relação ao CEA, o painel da Asco recomenda que o marcador seja testado a cada 2 ou 3 meses nos casos em que se propõe uma terapêutica curativa para doença metastática (p. ex. ressecção de metástases hepáticas). Dos oncologistas que res-

ponderam ao questionário, 92% utilizam CEA neste cenário. O mesmo número de oncologistas utiliza CEA como indicador de resposta ao tratamento sistêmico, o que de acordo com a Asco pode ser utilizado na ausência de método de imagem adequado.

Em relação ao uso do CEA em câncer de mama, apenas 25 dos oncologistas encontram lugar na prática clínica para avaliação da resposta ao tratamento sistêmico, o que é considerado pela Asco como alternativa quando não se possui outros meios de avaliar falência ao tratamento sistêmico. Outros 27 utilizam o CEA também para o seguimento do paciente após o tratamento da doença metastática, o que não é recomendado pela Asco.

O uso do marcador CA 15-3 em rastreamento populacional também não é recomendado pela Asco devido à sua baixa sensibilidade e especificidade nos estádios iniciais e além disso pode estar elevado em algumas condições benignas em uma pequena porcentagem dos casos. A grande maioria (90%) dos oncologistas que responderam o questionário não utiliza esse marcador com esse fim. Como monitoramento após o tratamento primário para detecção de doença metastática em câncer de mama, 62% dos oncologistas entrevistados utilizam esse marcador em sua prática diária, o que não é recomendado pela Asco. Em geral 40%-50% dos pacientes que desenvolverão metástases apresentarão a elevação do marcador em um tempo mediano de 6 meses antes da detecção clínica e o benefício clínico ainda não está estabelecido (5). A American Society of Clinical Oncology recomenda ainda que na ausência de outros meios mais adequados pode se utilizar o CA 15-3 para monitoramento do tratamento em doença avançada e no seguimento após

tratamento de doença metastática. Dentre os oncologistas consultados, 66 utilizam o CA 15-3 durante o tratamento e 60 como seguimento após término do tratamento do câncer de mama metastático.

O antígeno prostático específico (PSA) foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em 1994 como teste diagnóstico para câncer da próstata. A utilização do PSA como método diagnóstico auxiliar em câncer de próstata vem proporcionando diagnósticos mais precoces. Atualmente, cerca de 90% dos tumores são clinicamente localizados e cerca de 70% acometem exclusivamente a próstata (3). No momento a associação do toque retal, ultra-sonografia transretal e da dosagem sérica do PSA constituem-se na melhor forma de detecção precoce do câncer de próstata (2). Em nossa amostra, somente 65% dos entrevistados utilizam PSA como rastreamento para câncer da próstata, sendo que a grande maioria (87%) utiliza PSA na detecção de recidivas após cirúrgico ou progressão da doença metastática. Em uma pesquisa semelhante realizada nos EUA 93% dos médicos entrevistados utilizavam PSA como screening em câncer da próstata (6).

Nosso estudo demonstra a heterogeneidade na utilização dos marcadores tumorais na prática clínica diária do oncologista brasileiro. Na ausência de orientação e normatização nacional, a tomada de decisão nem sempre é baseada em evidência científica, levando muitas vezes a condutas equivocadas e de impacto clínico incerto.

Agradecimentos: Os autores são gratos ao dr. Artur Katz, ex-presidente da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica pelo fornecimento do banco de endereços da mencionada sociedade.

Summary

Introduction: The primary objective of the study was to determine clinical practice for the use of tumor marker tests in the prevention, screening, treatment, and surveillance of breast, prostate, ovarian and colorectal cancers among Brazilian oncologists. **Methods:** A total of 330 questionnaires were mailed to all medical oncologists named in the mailing list of the Brazilian Society of Clinical Oncology (SBOC). It was a multiple choice questionnaire, regarding the use of tumor markers in clinical practice. **Results and Conclusion:** Ninety nine (30%) questionnaires were returned. There was a great heterogeneity in the use of tumor markers. Tumor markers were used in the screening of populations not benefited by the exam (ovarian and breast cancer) as well as in the follow-up of incurable diseases (metastatic breast and colorectal cancer). A national task-force is necessary to establish guidelines in the use of tumor markers in the country.

Referências bibliográficas

- 1 - BAST, R. C. et al. - Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. J Clin Oncol., 14:2843-77, 1996.
- 2 - CARTER, H. B. et al. - Recommended prostate-specific antigen testing intervals for the detection of curable prostate cancer. JAMA, 18:1456-60, 1997.
- 3 - CATALONA, W. J. et al. - Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter trial of 6.630 men. J Urol., 151:1283-92, 1994.
- 4 - HAYES, D. F. et al. - Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. J Natl Cancer Inst., 20:1456-66, 1996.
- 5 - HAYES, D. F. et al. - Serum tumor markers for breast cancer. Cancer Res., 140:101-13, 1996.
- 6 - HOFFMAN, R. M. et al. - Attitudes and practices of primary care physicians for prostate cancer screening. Am J Prev Med., 12:277-81, 1996.
- 7 - LUCHA, JR., P. A.; ROSEN, L.; REED, J. F. - Value of carcinoembryonic antigen monitoring in curative surgery for recurrent colorectal carcinoma. Dis Colon Rectum, 40:145-9, 1997.