Biomarcadores sorológicos tumorais de câncer de mama: revisão da literatura

Biomarkers in breast cancer: literature review

RESUMO O tumor de mama se destaca pelo risco de letalidade e potencial mutilador, sendo que sua identificação em estágios iniciais resulta em uma maior chance de remissão da doença. Nesse contexto, os biomarcadores sorológicos tumorais, substâncias encontradas em tumores e em líquidos biológicos, cujas alterações na expressão dos mesmos estão diretamente ligadas ao crescimento de células neoplásicas, possuem papel relevante no diagnóstico precoce do tumor de mama, favorecendo o tratamento e a sobrevida do paciente. O presente trabalho teve por objetivo descrever os principais marcadores sorológicos para diagnóstico de tumores de mama, bem como, potenciais novos marcadores em estudo. Foi realizada uma revisão sistemática de publicações científicas com as palavras-chave biomarcadores tumorais, marcadores sorológicos, câncer de mama e diagnóstico. Foram obtidos 127 artigos e selecionados 30 artigos, sendo 97 artigos excluídos por não exibirem relevância ao tema ou por se mostrarem repetidos nas fontes de busca. Entre os trabalhos avaliados, foram delineados como marcadores mais utilizados para diagnóstico e acompanhamento clínico de tumores de mama: antígeno tumoral semelhante à mucina MCA (*mucin like antigen*), antígeno do tumor 15.3 (CA15.3) e antígeno de câncer 27.29 (CA 27.29), esses amplamente empregados para monitorar a doença metastática do câncer de mama. Embora esses marcadores sejam amplamente usados, a avaliação de novos marcadores como a determinação de expressão aumentada do oncogene C-erbB-2, especialmente útil na doença metastática, e catepsina-D, com potencial no prognóstico e como um indicador da progressão do câncer e da resposta à terapia. O estudo aprofundado desses novos marcadores poderá auxiliar no diagnóstico precoce e redução de mortalidade.

PALAVRAS-CHAVE: MAMA. NEOPLASIAS. BIOMARCADORES. TUMORAIS. DIAGNÓSTICO.

ABSTRACT The breast cancer is highlighted by the risk of lethality and potential mutilation, and its identification in early stages results in a greater chance of remission of the disease. In this context, tumor serological biomarkers, substances found in tumors and in biological fluids whose changes in their expression are directly linked to the growth of neoplastic cells, play an important role in the early diagnosis of breast tumors, favoring treatment and patient survival. The present study aimed to describe the main serological markers for the diagnosis of breast tumors, as well as potential new markers under study. A systematic review of scientific publications was carried out with the keywords tumor biomarkers, serological markers, breast cancer and diagnosis.

MÔNICA PEREIRA DA SILVA^I
RENATA APARECIDA DE CAMPOS^I
PATRÍCIA UCELLI SIMIONI^{II}

^I Faculdade de Americana (FAM),
Americana/SP - Brasil

^{II} Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho" (UNESP),
Rio Claro/SP -Brasil

127 articles were obtained, and 30 articles were selected, 97 of which were excluded because they were not relevant to the topic or because they were repeated in the search sources. Among the studies evaluated, the most used markers for the diagnosis and clinical follow-up of breast tumors were described: tumor antigen similar to MCA mucin (mucin like antigen), tumor antigen 15.3 (CA15.3) and cancer antigen 27.29 (CA 27.29), these are widely used to monitor metastatic breast cancer disease. Although these markers are widely used, the evaluation of new markers such as the determination of increased expression of C-erbB-2, in metastatic tumors, and cathepsin-D oncogene, with potential in the prognosis and as an indicator of cancer progression and response to therapy. The in-depth study of these new patients may help in the early diagnosis and reduction of mortality.

KEYWORDS: BREAST. NEOPLASMS. BIOMARKERS. TUMOR. DIAGNOSIS.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama é muito comum entre mulheres, acometendo portadoras de várias faixas etárias e apresentando múltiplos fatores de risco associados. No Brasil, o câncer de mama tem mostrado incidência ascendente desde a década de 60. Foram estimados 66.280 casos novos de tumores de mama, uma taxa de incidência de 43,7 casos por cem mil mulheres.¹ Dessa forma, o diagnóstico precoce é de grande relevância para o tratamento, reduzindo assim a mortalidade.²

Nesse contexto, a avaliação dos biomarcadores sorológicos tumorais é especialmente importante em casos de câncer de mama devido à grande diversidade de progressão clínica da doença e visando o diagnóstico precoce. Esses biomarcadores, em geral, são substâncias presentes no tumor, no sangue e em outros líquidos biológicos, e alterações de expressão desses estão diretamente relacionadas com o crescimento de células neoplásicas.²⁻⁴

Aproximadamente 80% dos tumores de mama são decorrentes de mutações gênicas adquiridas ao longo da vida, com maior incidência entre 55 a 80 anos de idade. Entretanto, cerca de 10% a 15% dos casos são hereditários e com início precoce, antes dos 50 anos de idade. Esse padrão hereditário está

associado à herança autossômica dominante. Nos tumores de mama, as células mamárias proliferam com interações do epitélio e mediante regulação de hormônios. Os alvos de modificação durante a carcinogênese mamária podem ser tanto as células progenitoras quanto as células-tronco, fato que irá gerar a grande diversidade de neoplasias de mama entre diferentes pacientes.⁵

Na busca de métodos específicos para detecção confiável de pacientes portadores de tumores de mama, os biomarcadores sorológicos tumorais representam a possibilidade de se obter um diagnóstico precoce e uma avaliação da progressão do câncer. Ainda, a avaliação de diferentes tipos de biomarcadores permite um tratamento objetivo e direcionado, auxiliando no aumento da sobrevida das pacientes diagnosticadas com câncer de mama. Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi verificar os biomarcadores sorológicos tumorais importantes para o diagnóstico precoce do câncer de mama.

MÉTODOS

Para o desenvolvimento deste trabalho, foi realizada uma revisão sistemática de publicações e artigos científicos, nos sites de pesquisa Scielo, Pubmed, Google Aca-

dêmico e do Instituto Nacional do Câncer (INCA) sobre o tema. Desse modo, foram utilizadas palavras-chave como: biomarcadores tumorais, marcadores sorológicos, câncer de mama e diagnóstico. Foram obtidos 127 artigos de 2007 a 2020. Foram selecionados 30 artigos e 97 artigos foram excluídos por não apresentarem relevância ao tema ou por se mostrarem repetidos nas duas fontes de busca.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os biomarcadores tumorais são substâncias presentes no tumor e em líquidos biológicos que, quando alterados, estão relacionados com o crescimento de células neoplásicas (Tabela 1). Essas substâncias funcionam como indicadores da presença de tumores, podendo ser produzidas diretamente pelas células tumorais ou pelo organismo. Os biomarcadores podem ser proteínas, incluindo antígenos de superfície

celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Esses biomarcadores são úteis no diagnóstico clínico dos pacientes, auxiliando no processo de avaliação de resposta terapêutica, na detecção de recidivas e no prognóstico, bem como, no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento. Podem ser quantificados por meios bioquímicos no sangue ou imuno-histoquímicos nos tecidos e por testes genéticos, para pesquisas de oncogênese, genes supressores de tumores e alterações genéticas.^{3,6-8}

Os biomarcadores tumorais são utilizados para triagem populacional, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadiamento clínico, estabelecimento do diagnóstico, monitoramento da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento por imuno radioterapia e detecção precoce da recorrência.^{3,6,7}

Os biomarcadores sorológicos tumorais de mama utilizados na atualidade estão descritos a seguir e na Tabela 4.

Marcadores sorológicos	Abreviatura	Tumores associados	Descrição	Valores de referência
Antígeno mucoide associado ao carcinoma	MCA	Tumores de mama, ovário.	Glicoproteína usada para monitoramento de recidivas de carcinoma	11U/mL ⁹
CA 15.3	CA 15.3	Tumores de mama e ovário.	Marcador tumoral sanguíneo sensível e específico	25U/mL ⁹
CA 27.29	CA 27.29	Tumores de mama, pulmão, colo uterino e linfomas.	Marcador tumoral sanguíneo para detecção precoce de recorrência	38 U/mL ^{9,10}
Catepsina D	—	Tumores e linfonodos de mama.	Endoprotease lisossomal ácida	Sem valores definidos ¹¹⁻¹³
C-erbB-2	C-erbB-2	Tumores de mama.	Marcador associado a fator de crescimento	15 U/mL ^{14,15}

Adaptado^{3,11}

O antígeno associado ao tumor semelhante à mucina (*MCA*, *mucin-like carcinoma-associated antigen* [antígeno semelhante à mucina associado ao carcinoma]) é uma glicoproteína utilizada para monitorizar o controle terapêutico do carcinoma.¹⁶⁻¹⁸

O MCA é encontrado na maioria das células de câncer de mama, indiferentemente do grau histológico. Com base em sua expressão, o mRNA é altamente restrito no tecido mamário e expressão contínua durante a tumorigênese e progressão da mama. Esse marcador apresenta níveis mais elevados em metástases do carcinoma de mama, correspondendo às alterações encontradas nos níveis do CA 15-3.¹⁸

Outro marcador relevante, o antígeno tumoral 15.3, é uma glicoproteína produzida pelas células epiteliais glandulares. Esse biomarcador é mais sensível e específico, especificamente se associado com outros marcadores, pois consegue detectar recidivas antes mesmo de o paciente vir a sentir sintomas. É utilizado principalmente para câncer de mama, porém vem sendo útil para câncer de ovário e endométrio. O CA15-3 foi definido inicialmente como parte da glicoproteína mucina 1 (MUC-1) detectada com dois anticorpos, um reconhecendo uma repetição no núcleo do peptídeo e o outro é um epítipo de carboidrato. O CA15-3 é conhecido por ser um biomarcador independente de prognóstico para a doença e é rotineiramente usado para monitorar respostas de tratamento e pós-operatório de recorrência da doença. Qualquer alteração no nível de CA15-3 é usada para detectar doença metastática em aproximadamente 70% dos pacientes assintomáticos.¹⁹⁻²¹

Já o antígeno tumoral 27.29 é encontrado no sangue de pacientes de câncer de mama, porém sem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como um teste diagnóstico isolado. Esse é indicado para detectar o câncer de mama recorrente e acompanhamento de tratamento avançado. O gene codifica uma glicoproteína super expressa no câncer de mama. Possui 58% de sensibilidade e 98% de especificidade. Sua maior vantagem é a detecção precoce de recorrências. A determinação dos níveis pode ser usada com a mamografia e pesquisa de outros biomarcadores sorológicos tumorais no acompanhamento da recorrência do câncer em mulheres previamente tratadas para câncer de mama estádios II e III.^{3,22-24}

Entre os marcadores promissores para diagnóstico de tumores de mama e avaliação de metástase, a catepsina D e o oncogene C-erbB-2 são promissores. A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, encontrada em todas as células dos mamíferos e é um biomarcador tumoral muito estudado em câncer de mama, que estimula a síntese de DNA e a mitose durante a regeneração tecidual. Devido ao seu poder proteolítico, facilita a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal. A síntese de catepsina é realizada a partir de pré-enzimas e esta está envolvida na degradação das proteínas teciduais tanto em condições normais como patológicas. Essas evidências levaram à elaboração da hipótese de que a secreção da catepsina D pelas células tumorais facilitaria a iniciação e a progressão do processo metastático. A catepsina D é o maior representante de aspártico endopeptidases identificada

nos lisossomos, é ativa somente em $\text{pH} < 6$ e não requer um ambiente redutor.^{12,13,25,26}

O oncogene C-erbB-2 pertence a uma família de receptores de membrana denominados receptores de tirosina quinase, cujo domínio extracelular pode ser identificado, dosado em cultura ou liberado na circulação.⁹ O receptor de tirosina quinase3 (erbB-3) é também conhecido como receptor do fator de crescimento epidérmico humano 3 (HER3). A análise de sensibilidade identificou erbB3 como o ativador mais crítico de fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) e na sinalização de Akt, uma via de regulação do ciclo celular (também conhecida como Akt/mTOR). Como ErbB3 é rapidamente desfosforilado e, portanto, difícil de mensurar clinicamente, em geral pode ser identificado um conjunto de cinco biomarcadores que afetam diretamente os níveis de p-ErbB3, entre eles o HER2 (*Human Epidermal Growth Factor Receptor 2*). HER2 pode ser utilizado para estratificação de pacientes com câncer de mama para avaliar o prognóstico e determinar a estratégia apropriada de tratamento.^{6,27}

Por intermédio da análise dos marcadores de receptor de estrogênio, receptor de progesterona, oncoproteína HER2 / c-erbB-2 e antígeno Ki-67, é possível definir um dos quatro perfis moleculares do adenocarcinoma de mama: tipos Luminal A, Luminal B, Her2 Ou Basal / Triplo Negativo. Essa definição tem valor preditivo, uma vez que auxilia na escolha do tratamento mais adequado.²⁸

A imuno-histoquímica ou IHQ é o processo de detecção da expressão de proteínas localizadas nas células dos tecidos utilizando o princípio antígeno/anticorpo. A imuno-histoquímica é largamente usa-

da no diagnóstico e prognóstico do câncer. No exame imuno-histoquímico as amostras de biopsia são analisadas por meio de anticorpos monoclonais marcados com substâncias fluorescentes, se o tumor abranger essa substância o anticorpo se liga às células. Produtos químicos são, em seguida, adicionados de modo que as células com os anticorpos mudam de cor. Muitas vezes, usam-se vários anticorpos até conseguir identificar qual o tipo de câncer específico. Nesse contexto, os marcadores mais empregados na imuno-histoquímica são cathepsina D e C-erbB-2, já descritos.^{29,30}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os grandes avanços científicos, ocorridos na última década vêm contribuindo bastante para o desenvolvimento dos biomarcadores sorológicos tumorais para tumores de mama. Um dos caminhos para a redução da mortalidade por câncer de mama é a busca por biomarcadores para identificar tumores potencialmente agressivos, para terapia precoce e alteração do curso da doença.

Atualmente, os biomarcadores mais utilizados para avaliação e acompanhamento de tumores de mama são: o antígeno tumoral semelhante à mucina (MCA; *mucin-like antigen*), antígeno do tumor 15.3 (CA 15.3) e antígeno de câncer 27.29 (CA 27.29).

Entretanto, novos biomarcadores tumorais de câncer de mama como cathepsina D e oncogene C-erbB-2 estão em investigação. A avaliação desses novos marcadores possibilita o desenvolvimento de novos estudos clínicos e de tratamentos, entre eles terapias gênicas específicas para tumores de mama.

REFERÊNCIAS

- 1 Conceito e Magnitude do câncer de mama. 2020. **INCA – Instituto Nacional de Câncer**, <https://www.inca.gov.br/controle-do-cancer-de-mama/conceito-e-magnitude>.
- 2 Hammerl D., Smid M., Timmermans AM, et al. Breast cancer genomics and immuno-oncological markers to guide immune therapies. **Semin Cancer Biol**. Epub ahead of print 6 November 2017. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.11.003.
- 3 Van Poznak C., Somerfield MR, Bast RC, et al. Use of biomarkers to guide decisions on systemic therapy for women with metastatic breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. **J Clin Oncol** 2015; 33: 2.695-2.704.4 Eisenberg ALA, Koifman S. Câncer de mama: marcadores tumorais (Revisão da Literatura) Breast Cancer : Tumor Markers (Literature Review). **Rev Bras Cancerol** 2001; 47: 377-88.
- 5 Cesar PGC, Fonseca FLA, Gehrke F. de S., et al. Utilização de plataforma gênica no prognóstico do câncer de mama. **Arq Bras Ciências da Saúde** 2012; 37: 154-61.
- 6 Schoeberl B., Kudla A., Masson K., et al. Systems biology driving drug development: from design to the clinical testing of the anti-ErbB3 antibody seribantumab (MM-121). **npj Syst Biol Appl** 2017; 3: 16034.
- 7 Cappellani A., Di Vita M., Zanghi A, et al. Prognostic factors in elderly patients with breast cancer. **BMC Surg** 2013; 13 Suppl 2: S2.
- 8 Terry MB, McDonald JA, Wu HC, et al. Epigenetic Biomarkers of Breast Cancer Risk: Across the Breast Cancer Prevention Continuum. **Adv Exp Med Biol** 2016; 882: 33-68.
- 9 Almeida J., de Lima Pedrosa N., Leite JB, et al. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Rev Bras Cancerol** 2007; 53: 305-16.
- 10 Fleury. CA 27-29, soro. 2020. <https://www.fleury.com.br/medico/exames/ca-27-29-soro>.
- 11 Kabel AM. Tumor markers of breast cancer: New perspectives. **J Oncol Sci** 2017; 3: 5-11.
- 12 Donepudi MS, Kondapalli K., Amos SJ, et al. Breast cancer statistics and markers. **J Cancer Res Ther** 2014; 10: 506-11.
- 13 Huang L., Liu Z., Chen S., et al. A prognostic model for triple-negative breast cancer patients based on node status, cathepsin-D and Ki-67 index. **PLoS One** 2013; 8: e 83081.
- 14 Leitzel K., Teramoto Y., Konrad K., et al. Elevated serum c-erbB-2 antigen levels and decreased response to hormone therapy of breast cancer. **J Clin Oncol** 1995; 13: 1.129-35.
- 15 Perrier A., Gligorov J., Lefèvre G., et al. The extracellular domain of Her2 in serum as a biomarker of breast cancer. **Laboratory Investigation** 2018; 98: 696-707.
- 16 Agostini MR, Silva PM de, Langoski LM. As dimensões da inovação social: um estudo de caso. **Connexio – Rev Científica da Esc Gestão e Negócios** 2015; 4: 73-87.
- 17 Manchon P., Borràs JM, Ferro T., et al. Breast cancer OncoGuia. **Clin Transl Oncol** 2010; 12: 113-37.
- 18 Conley SJ, Bosco EE, Tice DA, et al. HER2 drives Mucin-like 1 to control proliferation in breast cancer cells. **Oncogene** 2016; 35: 4.225-34.
- 19 Cambruzzi E., Lima R. de, Teixeira SL, et al. The relationship between serum levels of CA 125 and the degree of differentiation in ovarian neoplasms. **J Bras Patol e Med Lab** 2014; 50: 20-25.
- 20 Wang W., Xu X., Tian B., et al. The diagnostic value of serum tumor markers CEA, CA19-9, CA125, CA15-3, and TPS in metastatic breast cancer. **Clinica Chimica Acta** 2017, 470: 51-55 <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009898117301523>.
- 21 Wu S., He Z., Zhou J., et al. Serum levels of CEA and CA15-3 in different molecular subtypes and prognostic value in Chinese breast cancer. **Breast**, 2014 23(1):88-93. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960977613002920>.

- 22 Rack B., Jückstock J., Trapp E., et al. CA27.29 as a tumour marker for risk evaluation and therapy monitoring in primary breast cancer patients. **Tumour Biol** 2016; 37: 13.769-75.
- 23 Rack B., Jückstock J., Trapp E., et al. CA27. 29 as a tumour marker for risk evaluation and therapy monitoring in primary breast cancer patients. **Tumor Biology** 2016, 37: 13769–13775 <https://link.springer.com/article/10.1007/s13277-016-5171-2>.
- 24 Emele F., Chukwurah E. Evaluation of Serum Cancer Antigens (CA15-3 and CA27. 29) and Circulating Immune Complexes as Important Tools in the Management of Breast Cancer in Nigeria. **J Immunol** 2017, 198 (1) 76.1. http://www.jimmunol.org/content/198/1_Supplement/76.1.abstract.
- 25 Circu M., Cardelli J., Barr M., et al. Modulating lysosomal function through lysosome membrane permeabilization or autophagy suppression restores sensitivity to cisplatin in refractory non-small-cell lung cancer cells. **PLoS One** 2017; 12: e 0184922.
- 26 Mihai D., Voiculescu S., Dimitriu C., et al. The role of immunohistochemical tests in multimodal treatment of the aggressive forms of breast cancer. **J Med Life** 2014; 7 Spec No. 2: 58-64.
- 27 Mayer IA, Abramson VG, Isakoff SJ, et al. Stand up to cancer phase Ib study of pan-phosphoinositide-3-kinase inhibitor buparlisib with letrozole in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. **J Clin Oncol** 2014; 32: 1.202-9.
- 28 Cintra, JR et al. Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama. **Rev. Assoc. Med. Bras.** 2012, 58(2):178-187 <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000200013&lng=en&nrm=iso>.
- 29 Paper R. Uso prático da imuno-histoquímica em patologia cirúrgica Practical use of immuno-histochemistry in surgical pathology. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** 2005, 41; 353-64. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442005000500011>
- 30 Salles MA, Cúrcio VS, Perez AA, et al. Contribuição da imuno-histoquímica na avaliação de fatores prognósticos e preditivos do câncer de mama e no diagnóstico de lesões mamárias. **J Bras Patol e Med Lab**; 45. Epub ahead of print June 2009. DOI: 10.1590/S1676-24442009000300006.

DADOS DOS AUTORES

MÔNICA PEREIRA DA SILVA

Bacharel em Biomedicina pela Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil. Atualmente trabalha na Investiga, Allergisa, Campinas/SP - Brasil. monicasenna_16@hotmail.com

RENATA APARECIDA DE CAMPOS

Bacharel em Biomedicina pela Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil. renataapcampos@icloud.com

PATRÍCIA UCELLI SIMIONI

Doutora em Imunologia. Coordenadora de curso de Biomedicina, Faculdade de Americana (FAM), Americana/SP – Brasil. Docente da Pós graduação - Biologia Celular e Molecular, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (UNESP) - Rio Claro, SP, Brasil. psimioni@gmail.com; patriciasimioni@fam.br

Submetido em: 13-9-2018

Aceito em: 18-5-2020