

## Biomarcadores de câncer: atualizações nos biomarcadores de cânceres mais prevalentes no Brasil no triênio de 2020-2022

Paulo Vitor Perminio Carvalho<sup>1</sup>; [0000-0001-6492-0269](tel:0000-0001-6492-0269)  
 Paula Carraro Eduardo de Castro<sup>1</sup>; [0000-0002-9447-5992](tel:0000-0002-9447-5992)  
 Eduardo Fernandes Portes<sup>1</sup>; [0000-0002-8445-0245](tel:0000-0002-8445-0245)  
 Rafael Angelo Pinto de Souza<sup>1</sup>; [0000-0003-3955-3449](tel:0000-0003-3955-3449)  
 Guilherme Maciel da Cunha Lopes<sup>1</sup>; [0000-0002-5654-3579](tel:0000-0002-5654-3579)  
 Caio Miranda Oliveira<sup>1</sup>; [0000-0003-3495-389X](tel:0000-0003-3495-389X)  
 Cléo Martins Soares<sup>1</sup>; [0000-0002-6182-3516](tel:0000-0002-6182-3516)  
 Daniel Escorsim Machado<sup>1</sup>; [0000-0002-2640-8579](tel:0000-0002-2640-8579)

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.  
[daniel.machado@foa.org.br](mailto:daniel.machado@foa.org.br)

**Resumo:** O presente artigo tem como objetivo estudar as atualizações dos biomarcadores tumorais dos 5 cânceres mais prevalentes segundo dados levantados pela Revista Brasileira de Ciências Biomédicas. A partir dos dados epidemiológicos levantados, foram selecionados biomarcadores oncogenéticos dos cânceres de maior prevalência no Brasil no triênio de 2020-2022. Nesse sentido, foram escolhidos os seguintes biomarcadores: “CA 15.3, HER2, CEA, PSA e CA 72-4”. A partir dessa seleção, a pesquisa foi feita no Pubmed com base nos parâmetros a seguir: “((Biomarkers, Tumor [MeSH Terms]) OR (Neoplasms [MeSH Terms])) AND” associado aos biomarcadores “CA 15.3”; “HER2”; “CEA”; “PSA” e “CA 72-4”. Os resultados foram filtrados por “Clinical Trials”, “Randomized Clinical Trials”, “Observational Study” e “Books and Documents”. Mediante a aglutinação dos dados, o CA 15.3 mostrou-se uma alternativa para se estabelecer o tratamento e o prognóstico do câncer de mama. Sobre o biomarcador genético HER2 encontramos novidades sobre o seu uso como auxiliar para condutas terapêuticas em casos de câncer de mama. Os níveis de CEA mostram-se elevados principalmente em pacientes com câncer colorretal, mas também em pacientes com câncer de mama e pulmão. O gene do antígeno específico da próstata (PSA), foi associado ao prognóstico no tratamento de doentes com câncer de próstata metastático resistente à castração. Quanto ao CA 74-2, este mostrou-se como uma boa alternativa para câncer gástrico em relação a outros biomarcadores mais antigos, como o CEA e CA 19-9. Em síntese, o artigo concluiu que os biomarcadores pesquisados foram consideravelmente atualizados no que tange o diagnóstico, tratamento e seguimento do paciente oncológico.

**Palavras-chave:** Biomarcadores Tumorais. Genes. Neoplasias. Oncologia.

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

## INTRODUÇÃO

O câncer é uma das maiores causas de morte no mundo, podendo ser uma doença extremamente invasiva e de rápida progressão.

Dito isso, é perceptível a importância e relevância desse quadro na Medicina Moderna. Nesse contexto, fez-se necessário a descoberta de novas formas de tratamento, assim como novos mecanismos de diagnóstico precoce. Um meio encontrado pela ciência para auxiliar no diagnóstico do câncer foram os Biomarcadores.

Os Biomarcadores são biomoléculas que podem ser mensuradas dentro do corpo humano, estas existem tanto em contexto de atividade basal celular, quanto em condições não benéficas ao organismo, em que assumirão valores quantitativos anormais. A partir da mensuração destas biomoléculas podemos estabelecer não só o diagnóstico, mas também o estadiamento e o seguimento de quadros oncológicos, classificação de patologias e monitoramento da clínica do paciente. (ARONSON, J.K., & FERNER, R.E. 2017)

Assinalada a importância dos Biomarcadores no paciente oncológico, o objetivo desse trabalho é, discorrer então, sobre as novidades dos últimos 5 anos dessas importantes biomoléculas, fundamentais na abordagem do paciente oncológico.

## MÉTODOS

A fim de selecionar os cânceres que serão abordados no artigo, utilizamos os dados da revista brasileira de ciências biomédicas, que identificam os cânceres de pulmão, mama, colorretal, próstata e gástrico como os mais prevalentes do Brasil no triênio 2020-2022. Ademais, para selecionar os biomarcadores, escolhemos os 5 biomarcadores oncogénicos relacionados aos cânceres de maior prevalência, sendo eles os biomarcadores: “CA 15.3, HER2, CEA, PSA E CA 72-4”.

Por conseguinte, foi realizada uma revisão de literatura utilizando dados extraídos a partir de pesquisas nos bancos de dados Pubmed e Scielo, os quais somente o Pubmed apresentou resultados. A pesquisa foi realizada utilizando como base de pesquisa “((Biomarkers, Tumor [MeSH Terms]) OR (Neoplasms [MeSH Terms])) AND” associado aos biomarcadores “CA 15.3”; “HER2”; “CEA”; “PSA” e “CA 72-4”. Os

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

resultados foram filtrados por “Clinical Trials”, “Randomized Clinical Trials”, “Observational Study” e “Books and Documents” dos quais foram selecionados apenas os artigos que apresentavam dados relativos a novas aplicabilidades diagnósticas e prognósticas, com exclusão de artigos similares ou tangentes a proposta dos biomarcadores oncológicos nos últimos 5 anos.

Por fim, correlacionamos os novos achados dos últimos 5 anos desses biomarcadores com suas influências no diagnóstico e prognóstico dos cânceres descritos.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### CA 15.3

Por definição, segundo Goodwin (2021), o antígeno CA15.3 se trata de uma proteína transmembrana que faz parte da porção solúvel da oncoproteína humana mucina 1 (MUC1), comumente presente nas células epiteliais que tem sido relacionada a reprogramação metabólica em células cancerígenas. De acordo com estudos analisados, a resposta ao tratamento e o prognóstico do câncer de mama parecem se beneficiar dos níveis circulantes deste antígeno cancerígeno. Porém, vale destacar que conforme Goodwin (2021), a mensuração dos níveis de CA 15.3 não é recomendada durante o seguimento de pacientes assintomáticos precoces.

Sabendo que o antígeno cancerígeno CA 15.3 se trata de uma parte da oncoproteína humana conhecida como MUC1, alguns estudos demonstram uma resposta positiva que relacionada a vacinação terapêutica desenvolvida como forma de imunoterapia para pacientes com tumores sólidos que expressam a MUC-1. De acordo com Singer (2020, p.44):

A sequência lipopeptídica sintética da vacina tecemotida é homóloga a uma sequência recorrente do esqueleto proteico da glicoproteína mucina-1 (MUC-1), uma grande glicoproteína transmembrana de célula integral que é amplamente super expressa e glicosilada de forma aberrante em muitas malignidades sólidas, como pulmão, mama, próstata e câncer colorretal.

Cabe salientar que estudos têm indicado uma associação entre a redução dos níveis circulantes de CA 15.3 e o uso de metformina, hipoglicemiante oral da classe das biguanidas que parece realizar a supressão da expressão de MUC1 mediada por proteína quinase ativada por AMP. De acordo com Goodwin (2021), a redução

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

observada entre o uso de metformina independente do estágio T e N, ER/PgR, HER2 e tratamento sistêmico perioperatório recebido como bem como IMC basal, insulina em jejum e status rs11212617, foi considerada modesta, sendo pouco menos de 6% durante 6 meses.

## HER2

A proteína receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano (gene HER2) é classicamente associada à gênese, progressão e aquisição de resistência terapêutica dos cânceres de mama, esôfago e colorretal. (LIU, H. et al., 2021) O gene HER2 é localizado no braço longo do cromossomo 17 e, quando amplificado, é normalmente associado com sobre-expressão da oncoproteína. (PAGE et al., 2018) Além disso, constitui importante papel no ciclo celular, promovendo proliferação celular e inibindo apoptose. (FEIZY et al., 2018)

No contexto atual, uma das questões envolvendo o uso do HER2 como biomarcador envolve o câncer de mama. Desde a identificação dos genes BRCA1 e BRCA2 há mais de 25 anos, os benefícios do teste de painel genético têm se expandido para não só incluir o manejo de risco individual e familiar, como também incluir a escolha do tratamento em casos de câncer de mama. Por conseguinte, cânceres de mama triplo negativos (TNBC) não expressam receptores de estrogênio (ER), receptores de progesterona (PRs), ou HER2, e são associados com um pior diagnóstico. Nesse contexto, na forma atual de critérios, tumores que são HER2 negativos com baixa positividade para ER não são classificados como TNBC, potencialmente implicando a perda de oportunidade para o painel genético de algumas mulheres. (LOVEJOY et al., 2020)

Ainda sobre o câncer de mama, o número de cópias de HER2 por FISH (fluorescence in situ hybridization) têm sido tipicamente quantificado em comparação a um controle do número esperado de cromossomos, denominados de “sinal nuclear do CEP17” (centromere enumeration probe 17), embora alguns testes reportem apenas o total de cópias de HER2. Nesse cenário, a razão HER2/CEP17 como uma ferramenta diagnóstica é influenciada pelo número de cópias do cromossomo 17 e o impacto disso nas decisões terapêuticas é desconhecida, visto que uma porção relativamente



# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

pequena de cânceres de mama em estágio inicial HER2-positivos apresentam um ganho de número de cópias de HER2 e perda de cópias do cromossomo 17, sugestivo de monossomia do 17 com HER2 amplificado. Assim, o método de detecção de HER2 como biomarcador pode influenciar na terapêutica. (PAGE et al., 2018) Além disso, a sobre-expressão de HER2 no câncer gástrico é consolidada como fator relacionado à características clínicas e índices de sobrevivência. Em países desenvolvidos a chance de sobrevivência em 5 anos é menor que 30% e nos países em desenvolvimento a chance é menor, caindo para 20% a média. Nesse cenário, um estudo do noroeste da Índia observou que a sobre-expressão de HER2 em câncer gástrico ou gastroesofágico avançados também está relacionada ao sítio primário do tumor. Dado a relevância do biomarcador para maus prognósticos e relação ao sítio primário nos pacientes observados, constatou-se uma recomendação do teste de rotina para HER2 nesses casos, a fim de prover vantagem terapêutica para os pacientes. (ROY et al., 2019)

## CEA

O antígeno carcinoembriogênico (CEA) é uma glicoproteína não específica envolvida na adesão celular. Os níveis de CEA podem estar elevados não apenas em pacientes com neoplasias, como câncer colorretal (CCR), mas também em pacientes com câncer de mama, pulmão e pancreático (RAMPHAL, 2019). Entretanto, estudos indicam que tal antígeno é reconhecido como um dos marcadores tumorais mais utilizados para o manejo do câncer colorretal.

De acordo com trabalhos analisados, a boa disponibilidade deste marcador fez com que os níveis séricos de CEA pudessem ser utilizados principalmente como parte do acompanhamento da evolução de pacientes com câncer colorretal. Ao notar tal utilidade, Ramphal (2019) demonstrou que o nível sérico elevado de CEA no pré-operatório de pacientes com câncer colorretal foi associado à recorrência sistêmica em pacientes em estágio I-III deste câncer. Segundo Hermunen (2018), o antígeno carcinoembriogênico se trata do marcador de escolha para a avaliação da resposta do câncer colorretal metastático durante a terapia sistêmica. Shinkins (2017) ainda afirma que a inclusão do teste de CEA como parte do acompanhamento avança no

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

diagnóstico, mais do que dobrando o número de recorrências que podem ser tratadas cirurgicamente com intenção curativa.

## PSA

O câncer de próstata é um dos mais prevalentes, sendo a segunda maior causa de neoplasias em homens (MATTIUZZI, 2019). Nesse cenário, há uma imensa gama de estudos voltados à área e já se tem métodos de rastreamento e diagnóstico muito avançados. No âmbito de biomarcadores, um dos mais utilizados e validados para diagnóstico é o antígeno específico da próstata (PSA), codificado pelo mRNA da peptidase 3 relacionada à calicreína específica da próstata (KLK3) (HENDRIKS, 2017).

Um estudo de triagem europeu randomizado que acompanhou por 16 anos 570 homens, Hugosson et al. (2019) demonstrou que o uso do PSA para rastreio reduz consideravelmente os índices de mortalidade, incidência e seguimento do câncer de próstata, sendo fundamental para o controle da doença.

Além disso, o KLK3 foi associado a um valor prognóstico no tratamento de doentes com câncer de próstata metastático resistente à castração, sendo independente da taxa de sobrevida livre de progressão, no tratamento com acetato de abiraterona e prednisona (AA-P). (BOERRIGTERM, 2021)

## CA 72-4

O antígeno complexo glicoproteico tipo mucina CA 72-4 é uma glicoproteína humana associada ao tumor, comumente usada como marcador tumoral para diagnosticar e prever resultados em cânceres gástricos e ovarianos (LIU, 2015). Essa glicoproteína tem uma mínima expressão em células de tecidos saudáveis, entretanto em células cancerígenas possui uma expressão importante, tornando-se, portanto, um alvo em potencial para tratamentos direcionados.

Em um estudo publicado na Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014, foi contatado por GWAK et al., 2014 que, além dos cânceres gástricos e ovarianos, a expressão do CA 72-4 se mostrou com relevante elevação em cânceres pancreáticos, de cólon, de estômago e de endométrio, Não obstante, sua relevância clínica têm crescido numerosamente.

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

O caso do câncer gástrico, segundo XU et al (2021), é o quinto tumor mais comum e o terceiro câncer mais mortal em todo o mundo. De acordo com ele, além do uso para prognóstico e diagnóstico de pacientes, é utilizado para previsão pré-operatória de recorrência dos tumores, triagem dos pacientes com alto risco, determinação de resistência a quimioterapia entre outras funções. Apesar de o CA 72-4 ter apresentado maior sensibilidade que outros marcadores (CEA e CA 19-9) em GC, há uma problemática em relação a sua acessibilidade, uma vez que a demanda é muito superior à sua disponibilidade.

## CONCLUSÕES

Em síntese, nossos achados demonstram que os genes CA 15.3, HER2, CEA, PSA e CA 72-4, classicamente utilizados como biomarcadores de tumores, sofreram atualizações conceituais baseadas em pesquisas clínicas nos últimos 5 anos, que implicam maiores possibilidades diagnósticas e terapêuticas para pacientes oncológicos com câncer de pulmão, mama, colorretal, próstata ou gástrico. No entanto, mais estudos clínicos são necessários para que se elucide o melhor uso desses biomarcadores genéticos.

## REFERÊNCIAS

ARONSON, J. K.; FERNER, R. E. Biomarkers-A general review. **et al [Current protocols in pharmacology]**, v. 76, n. 1, p. 9.23.1-9.23.17, 2017.

BOERRIGTER, E. et al. Liquid biopsy reveals KLK3 mRNA as a prognostic marker for progression free survival in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer undergoing first-line abiraterone acetate and prednisone treatment. **Molecular oncology**, v. 15, n. 9, p. 2453–2465, 2021.

DE CASSIA ROSA DE JESUS, J.; ROCHA OLIVEIRA, C. J. Marcadores moleculares tumorais. **Revista Brasileira de Ciências Biomédicas**, v. 1, n. 1, p. 43, 2020.

FEIZY, A. et al. HER2 expression status and prognostic, diagnostic, and demographic properties of patients with gastric cancer: A single center cohort study from Iran. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 19, n. 6, p. 1721–1725, 2018.

# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

GOODWIN, P. J. et al. Cancer antigen 15-3/mucin 1 levels in CCTG MA.32: A breast cancer randomized trial of metformin vs placebo. **JNCI cancer spectrum**, v. 5, n. 5, p. kab066, 2021.

GWAK, H. K.; LEE, J. H.; PARK, S. G. Preliminary evaluation of clinical utility of CYFRA 21-1, CA 72-4, NSE, CA19-9 and CEA in stomach cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 15, n. 12, p. 4933–4938, 2014.

HENDRIKS, R. J.; VAN OORT, I. M.; SCHALKEN, J. A. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: a review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. **Prostate cancer and prostatic diseases**, v. 20, n. 1, p. 12–19, 2017.

HERMUNEN, K. et al. Can carcinoembryonic antigen replace computed tomography in response evaluation of metastatic colorectal cancer? **Acta oncologica (Stockholm, Sweden)**, v. 57, n. 6, p. 750–758, 2018.

HUGOSSON, J. et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. **European urology**, v. 76, n. 1, p. 43–51, 2019.

LIU, H. et al. Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2 is negatively regulated by the p53-responsive microRNA-3184-5p in cervical cancer cells. **Oncology reports**, v. 45, n. 1, p. 95–106, 2020.

LIU, P.; ZHU, Y.; LIU, L. Elevated serum CA72-4 levels predict poor prognosis in pancreatic adenocarcinoma after intensity-modulated radiation therapy. **Oncotarget**, v. 6, n. 11, p. 9592–9599, 2015.

LOVEJOY, L. A. et al. Heritability of low ER staining/HER2-breast tumors: Are we missing an opportunity for germline testing? **Genes**, v. 11, n. 12, p. 1469, 2020.

MATTIUZZI, C.; LIPPI, G. Current cancer epidemiology. **Journal of epidemiology and global health**, v. 9, n. 4, p. 217–222, 2019.

PAGE, D. B. et al. Monosomy 17 in potentially curable HER2-amplified breast cancer: prognostic and predictive impact. **Breast cancer research and treatment**, v. 167, n. 2, p. 547–554, 2018.





# Tudo é Ciência: do Big Bang ao Metaverso

1º Congresso Brasileiro de Ciência  
e Saberes Multidisciplinares

RAMPHAL, W. et al. Serum carcinoembryonic antigen to predict recurrence in the follow-up of patients with colorectal cancer. **The International journal of biological markers**, v. 34, n. 1, p. 60–68, 2019.

ROY, P. S. et al. Prevalence of HER2 expression and its correlation with clinicopathological parameters in gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma in North-East Indian population. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 20, n. 4, p. 1139–1145, 2019.

SHINKINS, B. et al. Serum carcinoembryonic antigen trends for diagnosing colorectal cancer recurrence in the FACS randomized clinical trial. **The British journal of surgery**, v. 105, n. 6, p. 658–662, 2018.

SINGER, C. F. et al. Efficacy and safety of the therapeutic cancer vaccine tecemotide (L-BLP25) in early breast cancer: Results from a prospective, randomised, neoadjuvant phase II study (ABCSG 34). **European journal of cancer (Oxford, England: 1990)**, v. 132, p. 43–52, 2020.

XU, Y. et al. The application of CA72-4 in the diagnosis, prognosis, and treatment of gastric cancer. **Biochimica et biophysica acta. Reviews on cancer**, v. 1876, n. 2, p. 188634, 2021.