

# Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo?\*

## Tumor markers in ovarian cancer: what's new?

Vivian Valente<sup>1</sup>, Paulo Sergio Massabki<sup>2</sup>

\*Recebido da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP.

### RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** O estudo de novos marcadores tumorais de câncer de ovário justifica-se pela sua importância no rastreamento, diagnóstico, monitorização do tratamento e detecção do reaparecimento do câncer. Visto que ainda hoje os marcadores já conhecidos têm pouca especificidade e sensibilidade, fazendo com que a detecção seja feita na fase tardia da doença. O objetivo deste estudo foi realizar um levantamento bibliográfico, da literatura nacional e internacional, em relação ao que há de novo sobre os marcadores tumorais de câncer de ovário.

**CONTEÚDO:** Os marcadores tumorais têm papel fundamental na gênese e crescimento de células neoplásicas. Além de sua importância na gênese, os marcadores vêm ocupando maior importância no rastreamento, diagnóstico, monitorização do tratamento e detecção de recidivas do câncer de ovário. Neste estudo enfoca-se o papel dos marcadores tumorais tradicionalmente conhecidos (CA-125, PLAP, CA 15-3, MCA, CA 72.4,  $\beta$ HCG, NMP 22, Cyfra 21.1, K-ras e p53) e descreve-se a existência e função dos marcadores tumorais descobertos a partir do ano de 2000. Entre os novos marcadores podem-se destacar a existência e a importância do MES; uPAR-1; HE4; nidogen-2 e OPN. As descobertas desses novos marcadores devem contribuir para detecção precoce e tratamento do câncer, principalmente o cistoadenocarcinoma seroso.

**CONCLUSÃO:** A mesotelina, o uPar-1, o HE4, o nidogen-2 e a osteopontina são promissores como novos marcadores tumorais, porém ainda há necessidade de profundas pesquisas para que estes possam ajudar efetivamente no rastreamento, diagnóstico e tratamento do câncer de ovário.

**Descritores:** Antígeno CA-125, Marcadores tumorais, Neoplasias ovarianas.

### SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** The study of new tumor markers for ovarian cancers is justified by the importance of them in screening, diagnosis, treatment monitoring and detection of recurrence of cancer. Seeing that the markers used currently has poor specificity and sensitivity, making the detection is made in the late stage of the disease. The purpose of this review is to do a survey of national and international literature in relation to what's new about tumor markers for ovarian cancer.

**CONTENTS:** Biomarkers (Tumor markers) have a fundamental role in the genesis and growth of neoplastic cells. Besides its importance in the genesis, biomarkers have gained increasingly greater importance in the screening, diagnosis, treatment monitoring and detection of recurrence of ovarian cancer. In this study, it's reviewed the role of biomarkers traditionally known (CA-125, PLAP, CA 15-3, MCA, CA72, 4, BHCG, NMP 22, Cyfra 21.1, K-ras and p53) and describe the existence and function of biomarkers discovered from the year 2000. Among the new biomarkers may be noted the existence and importance of MES, uPAR-1, HE4, Nidogen-2 and OPN. The findings of new biomarkers may contribute for early detection and treatment of cancer, especially serous cystadenocarcinomas.

**CONCLUSION:** The mesothelin, uPAR-1, HE4, the nidogen-2 and osteopontin are promising as new tumor markers, but there is still necessary deeper researches so that they can effectively help in screening, diagnosis and treatment of ovarian cancer.

**Keywords:** biomarkers (tumor markers), CA-125 antigen, Ovarian neoplastic.

### INTRODUÇÃO

As glândulas de produção dos hormônios femininos são os ovários. As mulheres têm dois ovários, um de cada lado da pelve ligado ao útero pelas trompas. Sua função é produzir o estrogênio e a progesterona que entre outras coisas, regem o ciclo menstrual da mulher, e produzir e armazenar os óvulos. Os óvulos são liberados dos ovários a cada ciclo menstrual normal e se encaminham para o útero pelas trompas. O óvulo se fixa na parede interna do útero e se desenvolve num feto depois de fertilizado pelo espermatozóide<sup>1,2</sup>.

Diferentes tipos de células compõem os ovários e todas podem sofrer um processo de malignização transformando-se num tumor, benigno ou maligno. O adenocarcinoma de ovário (cistoadenocarcinoma seroso) é o mais comum dos tumores malignos dos ovários, e ocorre em 50% dos casos apresentando-se bilateralmente em 30% a 50% das pacientes<sup>3</sup>.

As neoplasias de ovário são frequentes na mulher. Cerca de 80% são benignas, ocorrendo entre 20 e 45 anos de idade. As neoplasias ma-

1. Graduanda de Medicina (5º Ano) da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

2. Médico, Doutor, Disciplina de Clínica Médica e Reumatologia do Departamento de Medicina da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina. Professor, Doutor, Departamento de Ciências Médicas da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 14 de dezembro de 2010

Aceito para publicação em 24 de agosto de 2011

Endereço para correspondência:

Vivian Valente

Rua Pires da Mota, 955/101A

01529-001, São Paulo, SP.

Fones: (11) 32975870 – (11) 78801683.

E-mail: vivinhavalente@hotmail.com / vvalente85@hotmail.com

lignas são mais comuns entre 45 e 65 anos e ocupam o terceiro lugar no sistema genital feminino, após os carcinomas do colo uterino e do endométrio. O câncer ovariano apresenta elevada letalidade por causa de seu diagnóstico geralmente tardio (tumores de crescimento insidioso, com sintomas também tardios), e é responsável por quase metade das mortes por câncer do sistema genital feminino<sup>4</sup>. A quarta causa de morte por câncer em mulheres é o cistoadenocarcinoma seroso, o mais letal dos tumores ginecológicos<sup>5,6</sup>.

Os fatores de risco mais comuns associados ao câncer de ovário são: história ginecológica<sup>6,7</sup>, história familiar<sup>5,7</sup> e uso de medicações<sup>6</sup>.

O quadro clínico é inespecífico sendo que o primeiro sintoma pode ser um leve desconforto na região abdominal inferior, semelhante a uma indigestão. Pode ocorrer acúmulo de líquido no interior da cavidade abdominal, causando inchaço em todo abdômen. Raramente existe sangramento uterino e em estágios avançados pode ocorrer distensão abdominal em decorrência do aumento dos ovários e do acúmulo de líquido<sup>4,8</sup>.

Diversas modalidades terapêuticas podem ser oferecidas (cirurgia, radioterapia e quimioterapia). A escolha vai depender principalmente do tipo histológico do tumor, do estadiamento clínico e/ou cirúrgico do tumor, da idade e das condições clínicas da paciente e se o tumor é inicial ou recorrente<sup>6</sup>.

Nos casos em que há indicação de tratamento cirúrgico, o tipo de cirurgia depende do tipo específico do câncer e de seu estágio<sup>9,10</sup>.

Nos casos em que o câncer não se disseminou além do ovário, é possível a remoção apenas do ovário afetado e da tuba uterina correspondente. Já em casos de disseminação do câncer além do ovário, devem ser removidos ambos os ovários e o útero, assim como linfonodos e estruturas adjacentes selecionados através dos quais o câncer geralmente dissemina-se<sup>9,11</sup>.

A radioterapia e a quimioterapia podem ser utilizadas após a cirurgia para destruir qualquer área pequena de câncer que possa ter restado<sup>12</sup>.

O câncer de ovário que já se disseminou (metástases) além do ovário é difícil de ser curado. A taxa de sobrevivência das mulheres que apresentam os tipos mais comuns de câncer de ovário varia de 15% para cânceres mais graves, até 85% para formas menos agressivas, cinco anos após o diagnóstico<sup>12</sup>.

A detecção e o tratamento precoce são a melhor forma de prevenção do câncer de ovário. O ideal é manter sempre um acompanhamento ginecológico regular, pois o médico realiza exames clínicos e complementares com intuito de avaliar toda a saúde do aparelho reprodutor<sup>9,13</sup>.

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor. Em sua maioria os marcadores tumorais são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios<sup>14,15</sup>.

Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imuno-histoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas. Cada marcador tumoral tem um valor de referência determinado e as taxas acima do valor de referência, apresentadas por pacientes, devem ser investigadas<sup>14</sup>.

Em investigação clínica os marcadores tumorais têm as seguintes características:

**A) Rastreamento do Câncer:** são utilizados para triagem de pessoas com alto risco de desenvolver um câncer. Eles funcionam como um “sinal de alerta”, indicando aos médicos que novos exames podem ser necessários. Esses marcadores tumorais podem ajudar os profissionais a detectarem o câncer em estágio bem precoce, quando há melhor chance de cura<sup>9</sup>.

**B) Diagnóstico de Câncer:** não se utilizam os marcadores tumorais. O diagnóstico do câncer é obtido por meio de uma biópsia. Entretanto, os níveis do marcador tumoral na época do diagnóstico poderão auxiliar o médico a prever a evolução da doença. Os médicos utilizam essa informação para guiar a escolha do tratamento<sup>9</sup>.

**C) Monitorização do tratamento do câncer (avaliação da resposta terapêutica):** os marcadores tumorais são utilizados para monitorização do tratamento e costumam ser regularmente dosados, com o objetivo de avaliar a resposta terapêutica<sup>9</sup>.

**D) Detectar o reaparecimento do câncer (detecção precoce de recidiva):** quanto mais rápido a recorrência é detectada, mais fácil e eficaz será seu tratamento. Exames de seguimento realizados regularmente podem ajudar o médico a detectar um possível retorno ou recorrência do câncer antes de aparecer no ultrassom, radiografia, na tomografia computadorizada ou no exame físico<sup>9</sup>.

É importante ressaltar que os marcadores tumorais conhecidos até hoje não são sensíveis o suficiente para serem usados em triagem populacional ou para o estabelecimento de diagnóstico primário de câncer<sup>9</sup>.

## BIOMARCADORES DO CÂNCER DE OVÁRIO

Os principais marcadores tumorais de ovário, que são conhecidos na atualidade são:

### CA 125

A proteína CA 125, analisada através do método de quimioluminescência, é produzida por várias células, particularmente por células de câncer de ovário. Quando detectado um nível elevado de CA 125 após um tratamento para câncer de ovário este sugere que algumas células de câncer ainda estão presentes. Níveis de CA 125 no sangue podem ser elevados em pacientes com câncer de mama ou colorretal, mas é menos comum. Os níveis também podem ser altos em mulheres grávidas; em mulheres que têm condição benigna como endometriose, cistos de ovário, ou fibroides; ou em pessoas com cirrose, hepatite ou pancreatite<sup>9</sup>.

A sensibilidade para o diagnóstico de câncer de ovário é de 80% a 85% no tipo epitelial variando de acordo com o estadiamento, sendo de 50% no estágio I, 90% no estágio II, 92% e 94% nos estágios III e IV, respectivamente<sup>14</sup>.

Atualmente, a principal aplicação do CA 125 é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário<sup>14</sup>.

Entre as principais indicações do CA 125 encontramos: diferenciação pré-operatória de massas pélvicas, avaliação prognóstica, avaliação do sucesso cirúrgico, monitoração de terapêutica<sup>9</sup>.

Com boas perspectivas e dada a grande especificidade, muitos estudos têm sido realizados no sentido de utilizar o Ca 125 juntamente com exame pélvico e ultrassonográfico em triagem populacional de câncer de ovário<sup>16</sup>.

### **PLAP - Fosfatase alcalina placentária**

É sintetizada pelo trofoblasto e está elevada no soro de mulheres grávidas (reconhecida como um dos primeiros marcadores oncofetais). Encontra-se elevada numa variedade de neoplasias incluindo câncer de ovário, pulmão, gastrointestinal, seminoma, neoplasia trofoblástica e doença de Hodgkin. Em quase todos os pacientes com seminoma a PLAP tem se mostrado elevada e os seus níveis correlacionam-se com resposta ao tratamento e intervalo livre de doença. Também tem sido importante para predizer o curso do câncer de ovário, podendo ter maior especificidade que o CA 125. É determinada por metodologia cinética contínua colorimétrica<sup>17</sup>.

### **CA 15-3 - Antígeno carboidrato 15-3**

Em mulheres que têm câncer de mama como também em pacientes que têm outros tipos de câncer ou doença benigna de mama ou fígado, níveis de antígeno carboidrato 15-3 (CA 15-3) elevados podem ser achados. Tendo pouco uso como ferramenta de busca ou diagnóstico, é analisado através do método de quimiluminescência e pode ajudar os médicos a determinar a extensão da doença e a resposta do paciente ao tratamento<sup>18</sup>.

### **MCA - Antígeno mucinoide associado ao carcinoma**

Constitui um marcador de carcinoma mamário. Em 60% das pacientes com câncer de mama metastático o MCA está elevado; entretanto níveis elevados são também observados na gestação, principalmente no terceiro trimestre, em portadores de câncer de ovário, colo uterino, endométrio e próstata. É analisado através do método de eletroquimioluminescência e é útil na avaliação prognóstica e controle terapêutico<sup>14</sup>.

### **CA 72.4**

O CA 72.4 é também denominado TAG-72 e é analisado através da eletroquimioluminescência. Tem elevada especificidade para cancro, mas sem sensibilidade de órgão. No momento do diagnóstico, cada órgão possui uma respectiva porcentagem de sensibilidade, sendo: 55% para câncer de cólon, 50% para câncer de estômago, 45% para pâncreas e trato biliar e 63% para carcinoma mucinoso de ovário<sup>14</sup>.

### **βHCG (gonadotrofina coriônica humana)**

É utilizada para realização da monitorização e prognóstico de pacientes com tumores de células germinativas (testículo e ovário), através da quimioluminescência. Será observada elevação da HCG em todos os pacientes com coriocarcinoma, contra apenas 40% a 60% dos pacientes com carcinoma embrionário<sup>14</sup>.

### **NMP 22 (proteína da matriz nuclear)**

A NMP 22 é uma enzima imunoensaio envolvida no mecanismo de regulação do ciclo celular. Níveis elevados deste marcador serão encontrados em pacientes com recidiva tumoral e com doença invasiva. Sua sensibilidade encontra-se entre 60% e 86%. Foi recentemente aprovada para uso clínico pela FDA norte-americana<sup>14</sup>.

### **K-ras**

Os oncogenes mais comumente encontrados nas neoplasias malignas humanas são os genes mutados da família ras. Estudos demonstraram que os tumores de pulmão contendo mutação em K-ras eram mais agressivos, os pacientes apresentavam tempo livre de doença significativo menor e menor sobrevida quando comparados com os

sem mutação em K-ras. Importante fator de prognóstico para determinar o tempo livre de doença e sobrevida, após variáveis como estadiamento da doença, tamanho do tumor e grau de diferenciação ter sido levada em consideração são as mutações pontuais em K-ras. É analisado através do método de PCR (reação em cadeia da polimerase)<sup>14</sup>.

### **p53**

O gene supressor de tumor p53, localizado no cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, que desempenha um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer. A proteína p53 tem o papel de interromper a divisão celular em células que sofreram alterações no seu DNA, dando tempo para a sua reparação. A perda da função desse gene pode estar relacionada tanto à iniciação quanto à progressão tumoral. Cita-se o fato de que mutações na proteína p53 são encontradas em cerca de 50% de todos os cânceres humanos, ou mais de 50 tipos de tumores para demonstrar sua importância<sup>14</sup>.

Este pode ser dosado por três métodos: reações de PCR, determinando diretamente a alteração genética; reação imuno-histoquímica, demonstrando na análise histológica a presença da proteína p53 alterada; e dosagem em amostras de sangue periférico, identificando anticorpos contra a proteína alterada p53<sup>17</sup>.

## **NOVOS BIOMARCADORES DO CÂNCER DE OVÁRIO**

Em relação ao câncer de ovário, novos marcadores tumorais têm sido utilizados, tais quais: mesotelina (MES), PAI-1, HE4, nidogen-2 e osteopontina (OPN).

Mesotelina (MES): dosada pelo método de radioimunoensaio, é uma proteína que se manifesta em mesotélio normal e em diversos tipos de câncer, como: mesotelioma, câncer de ovário e de pâncreas e leucemia mieloide aguda. Além disso, sabe-se que a mesotelina interage com a proteína MUC 16 a qual é super expressa em câncer de ovário<sup>19</sup>.

PAI – 1: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 (PAI-1) é uma proteína que inibe a conversão do plasminogênio em plasmina. Este é dosado através do método de ELISA<sup>21</sup>.

A proteína PAI-1 é superexpressa em um número de doenças malignas incluindo cancros do ovário e linhas celulares derivadas, câncer de endométrio, câncer de colo uterino, câncer maligno no cérebro e carcinomas da nasofaringe<sup>20,21</sup>.

O PAI-1, ainda não é indicado para uso em diagnóstico de câncer. Os estudos indicam que futuramente este marcador poderá ser utilizado para identificação de progressão e agressividade tumoral. Assim, ele pode se tornar bom indicador prognóstico de câncer e possível candidato para terapias direcionadas<sup>20,21</sup>.

HE4: o HE4 tem sido descrito e expresso em vários tecidos normais, como: epitélio de tecidos respiratórios e reprodutivos e no tecido de ovário neoplásico<sup>22</sup>.

Em pacientes com câncer de ovário a expressão do HE4 é apresentada em altos níveis.

Através de estudos, observou-se que o HE4 sozinho tem maior sensibilidade para detectar câncer de ovário, especialmente no estágio I da doença. Porém, quando associado ao CA 125 é um preditor mais preciso de malignidade<sup>34,35</sup>.

O HE4 EIA é um ensaio imunoenzimático usado na determinação do HE4 no soro humano.

Este marcador ainda não foi incorporado na prática clínica, porém pesquisadores relatam que futuramente este poderá ser utilizado, em pacientes com câncer invasivo epitelial de ovário, como um teste que indica o monitoramento da resposta ao tratamento no soro<sup>22</sup>.

Este marcador tumoral poderá ser utilizado ainda em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa com apresentação de massa pélvica, como apoio na estimativa de risco para câncer invasivo epitelial de ovário. De acordo com as normas médicas vigentes, os resultados devem ser avaliados em conjunto com outros métodos diagnósticos<sup>22</sup>.

Nidogen-2: trata-se de uma proteína constituinte da membrana basal e segundo estudos, este marcador biológico pode ser um possível candidato a ser um novo marcador tumoral<sup>23</sup>.

Sabe-se que a presença do nidogen-2 está relacionada aos níveis de CA 125 e por isso, segundo pesquisadores, pode-se dizer que o nidogen-2 é um marcador tumoral de câncer de ovário. Entretanto sua utilidade clínica ainda é pouco conhecida, sendo assim necessário estudos maiores<sup>23</sup>.

Em relação à metodologia, este marcador tumoral é observado através de estudos imunológicos com o método de ELISA<sup>23</sup>.

Em relação à pacientes com câncer, estudos mostraram um aumento dos níveis tanto de CA 125 como de nidogen-2 em pacientes com doença de estágios avançados, quando estes foram comparados a pacientes com doença em fase inicial. Portanto, pode-se dizer que o nidogen-2 não consegue suplementar de forma significativa o CA 125 como um marcador tumoral para o câncer de ovário<sup>23</sup>.

Osteopontina (OPN): a proteína osteopontina pode ser vista em altos níveis principalmente nas neoplasias de mama, ovário e próstata. Em relação à metodologia a osteopontina é analisada através de ensaios imunológicos de imunoblot e ELISA<sup>24</sup>.

A superexpressão de osteopontina no sangue é observada em mulheres portadoras de câncer de ovário e também em outros tipos histológicos, como no caso do câncer de colo uterino e no adenocarcinoma de endométrio<sup>24</sup>.

No caso de câncer de ovário, esta proteína possui regulação aumentada, sendo que no câncer invasivo sua expressão é maior. Mesmo sendo menos sensível do que o CA-125, em 90% dos casos seus níveis elevam-se antes do que os níveis de CA-125. Isso indica que a osteopontina poderá futuramente ser usada clinicamente como um complemento do CA-125<sup>8</sup>.

De acordo com as novas pesquisas para detecção de gene da proteína osteopontina no plasma e no tumor, pode-se estar perto da confirmação de um novo e promissor marcador tumoral para a detecção de câncer de ovário. Além disso, a presença notável de OPN em vários tumores está fortemente relacionada ao estágio patológico, sugerindo papel importante na agressividade, progressão e metástase do tumor<sup>24</sup>.

#### OUTROS BIOMARCADORES NO CÂNCER DE OVÁRIO

Prostasina: foi identificada em altos níveis no câncer ovariano. A combinação de prostasina e CA-125 em pacientes que possuem câncer de ovário não mucinosos apresentou 94% de especificidade e 92% de sensibilidade na detecção desta doença<sup>8</sup>.

HER-2/neu: este biomarcador apresentou-se amplificado e superexpresso em doença agressiva, estágios clínicos avançados e piores resultados nas pacientes com câncer ovariano<sup>8</sup>.

Calicreína humana 10: sua superexpressão é um preditor de má evolução em mulheres com câncer de ovário em estágio avançado<sup>26</sup>.

Asparagina sintetase: a expressão da proteína asparagina sintetase medida por imunoensaio é um forte preditor univariado da atividade da L-asparaginase em linhas celulares de câncer ovariano<sup>27</sup>.

Claudina 3 e 4: a análise do *clostridium perfringens* enterotoxina (CPE) juntamente com a alta expressão dos receptores claudina-3 e 4 no câncer de ovário, pode ser considerado um novo desenvolvimento de marcadores tumorais para diagnóstico desta doença<sup>28</sup>.

CSF-1: no carcinoma ovariano, altos índices de CSF-1 é indicio de mal prognóstico<sup>29</sup>.

B7-H4: alguns estudos demonstram que o B7-H4 promove diretamente a transformação maligna da linhagem de células no câncer de ovário. Dessa forma é possível formular estratégias terapêuticas para com o intuito de inibir a progressão do câncer de ovário<sup>30</sup>.

DcR3: anormalidades na apoptose são vistas no câncer de ovário e alguns autores teorizam que a presença do DcR3 é um componente desta desregulação<sup>31</sup>.

BRCA1 e BRCA2: indivíduos que possuem mutação desses genes possuem elevado risco de desenvolver câncer de ovário<sup>8,32</sup>.

PinX1: os achados sugerem que a perda do PinX1 é um marcador molecular do câncer epitelial de ovário. O PinX1 pode ser um novo alvo para a terapia anticâncer baseada na telomerase devido sua capacidade de inibir a sua atividade<sup>33</sup>.

#### CONCLUSÃO

O rastreamento de marcadores tumorais é fundamental para definir: triagem populacional, diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos, estadiamento clínico, estimativa do volume tumoral, indicador prognóstico, estabelecimento do diagnóstico, monitorização da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento (imunorradiação) e detecção precoce da recorrência.

Os marcadores tumorais são usados como exame complementar, e na maioria dos casos devem ser associados a outros métodos para diagnóstico ou modificação terapêutica.

O marcador tumoral ideal é conceituado como substância produzida pelo tumor ou pelo organismo em resposta a ele, específica para um determinado tipo celular, sensível o bastante para permitir o rastreamento e o diagnóstico de pequenas massas tumorais, potencialmente curáveis. As substâncias disponíveis, atualmente, para o uso como marcadores tumorais, não possuem essas características. Na maioria das vezes, o marcador está presente tanto em tecidos benignos quanto malignos, sem possuir um valor de corte claro que permita a distinção entre os dois processos. Outras vezes, apresentam alteração significativa em sua concentração, apenas quando o processo de malignidade já se encontra em estado avançado, como ocorre no câncer de ovário. Assim, os marcadores tumorais atuais são mais bem utilizados no monitoramento do tratamento, avaliação de prognóstico e detecção de recidivas. No caso dos novos marcadores tumorais estudados na presente revisão o uso clínico é o mesmo, uma vez que a maioria ainda não está incorporada a prática clínica rotineira.

Acredita-se que nenhum marcador biológico sozinho possa fornecer informações consistentes e por isso a tendência hoje é focar-se na

identificação de vários marcadores tumorais que possam ser usados em conjunto.

Atualmente não é realizado o rastreamento de câncer de ovário na população de forma regular. Em contrapartida, os níveis de morbimortalidade desta doença são elevados, o que justifica a busca de novos métodos diagnósticos mais sensíveis e específicos, a fim de reduzir o tempo de detecção e oferecer um melhor prognóstico para a paciente.

Com relação aos MT pesquisados (mesotelina, uPar-1, nidogen-2 e osteopontina), observa-se que os mesmos são promissores como novos marcadores tumorais, porém ainda há necessidade de novos estudos para que eles possam ser úteis na prática clínica.

## REFERÊNCIAS

- Machado LV. Os Ovários: estrutura anatômica e fisiologia; implicações clínicas das hipo e hiperfunções; condutas terapêuticas. *Femina* 2004;32(5):405-13.
- Moore KL, Dalley AF. Pelve e períneo. Anatomia orientada para a clínica. 5ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2007. p. 327-437.
- Kurman RJ, Shih LM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34(3):433-43.
- Miranda D, Castro LPF, Júnior EP, et al. Sistema genital feminino. In: Filho GB. *Bogliolo Patologia*. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. p. 554-89.
- Luiz BM, Miranda PF, Maia EMC, et al. Estudo epidemiológico de pacientes com tumor de ovário no município de Jundiaí no período de junho de 2001 a junho de 2006. *Rev Bras Cancerol* 2009;55(3):247-53.
- Ristow CM, Yamamoto, Favaro M. Fatores de risco e patogênese das neoplasias malignas epiteliais de ovário: revisão de literatura. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(2):185-95.
- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, et al. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010;171(1):45-53.
- Molpus KL, Jones HW. Tumores ginecológicos. In: Goldman L, Ausiello D. *Cecil Medicina*. 23ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. p. 1736-42.
- Reis FJC. Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário - papel dos marcadores tumorais. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 2005;27(4):222-7.
- Filho ALS, Cândido EB, Noviello MB, et al. Cirurgia não ginecológica em pacientes com câncer de ovário. *Rev Bras Ginecol e Obstet* 2004;26(5):411-16.
- Costa SRP, Lupinacci RA. Os benefícios da ressecção anterior baixa em monobloco para o câncer de ovário avançado: dez anos de experiência em um único centro terciário. *Rev Bras Coloproctol* 2008;28(2):160-9.
- Derchain FM, Franco ED, Sarian LO. Panorama atual e perspectivas em relação ao diagnóstico precoce do câncer de ovário. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009;31(4):159-63.
- Bhoola S, Hoskins WJ. Diagnosis and management of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107(6):1399-410.
- Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, et al. Marcadores tumorais: revisão de Literatura. *Rev Bras Cancerol* 2007;53(3):305-16.
- Appel M, Mónico H, Ramos JGL, et al. Rastreamento e diagnóstico do câncer de ovário. *Revista da AMRIGS* 2009;53(3):313-8.
- Fernandes LRA, Lipp UG, Baracat FF. Índice de risco de malignidade para tumores do ovário incorporando idade, ultra-sonografia e o CA-125. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2003;25(5):345-51.
- Fernandes LC, Matos D. Marcadores tumorais no câncer de colorretal. *Rev Col Bras Cir* 2002;29(2):106-11.
- Souza JV. Marcadores mucinosos associados a câncer. *Revista AMRIGS* 2002;46(1,2):70-83.
- Santos CR. Estudos estruturais da mesotelina de Homo sapiens (doutorado-tese). Campinas: Universidade Federal de Campinas; 2009.
- Hirashima Y, Kobayashi H, Suzuki M, et al. Transforming growth factor-β1 produced by ovarian cancer cell line HRA stimulates attachment and invasion through an up-regulation of plasminogen activator inhibitor type-1 in human peritoneal mesothelial cells. *J Biol Chem* 2003;278(29):26793-802.
- Chambers SK, Ivins CM, Carcangiu ML. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. *Int J Cancer* 1998;79(5):449-54.
- Hellstrom I, Goodman G, Pullman J, et al. Overexpression of HER-2 in ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2001;61(3):2420-23.
- Kuk C, Gunawardana CG, Soosaipillai A, et al. Nidogen-2: A new serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Biochem* 2010;43(4-5):355-61.
- Tilli TM, Gimba ERP. Auto-anticorpos contra osteopontina como potenciais marcadores séricos em neoplasias. *Rev Bras Cancerol* 2006;52(3):263-313.
- Nelson R. Biomarcadores não são suficientemente precisos para intervenção precoce no câncer de ovário. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(1-3):26-38.
- Batra J, Tan OL, O'Mara T, et al. Kallikrein-related peptidase 10 (KLK10) expression and single nucleotide polymorphisms in ovarian cancer survival. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(4):529-36.
- Lorenzi PL, Llamas J, Gonsior M, et al. Asparagine synthetase is a predictive biomarker of L-asparaginase activity in ovarian cancer cell lines. *Mol Cancer Ther* 2008;7(10):3123-8.
- Cocco E, Casagrande F, Bellone S, et al. Clostridium perfringens enterotoxin carboxy-terminal fragment is a novel tumor-homing peptide for human ovarian cancer. *BCM Cancer* 2010;10:349-59.
- Chambers SK, Kacinski BM, Ivins CM, et al. Overexpression of epithelial macrophage colony-stimulating factor (CSF-1) and CSF-1 receptor: a poor prognostic factor in epithelial ovarian cancer, contrasted with a protective effect of stromal CSF-1. *Clin Cancer Res* 1997;3(6):999-1007.
- Cheng L, Jiang J, Gao R, et al. B7-H4 expression promotes tumorigenesis in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(9):1481-6.
- Connor JP, Felder M. Ascites from epithelial ovarian cancer contain high levels of functional decoy receptor 3 (DcR3) and is associated with platinum resistance. *Gynecol Oncol* 2008;111(2):330-5.
- Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carrier. *Gynecol Oncol* 2005;96(1):222-6.
- Cai MY, Zhang B, He WP. Decreased expression of PinX1 protein is correlated with tumor development and is a new independent poor prognostic factor in ovarian carcinoma. *Cancer Sci* 2010;101(6):1543-9.
- Moore RG, Brown AK, Miller BM, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008;110(2):196-201.
- Shah CA, Lowe KA, Paley P, et al. Influence of Ovarian Cancer Risk Status on the Diagnostic Performance of the Serum Biomarkers Mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(5):1365-72.
- Yang Feng Y, Xiao X, Zhu Z, et al. A novel human monoclonal antibody that binds with high affinity to mesothelin-expressing cells and kills them by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity. *Mol Cancer Ther* 2009;8(5):1113-8.