Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Artigo

Detecção dos níveis séricos do CA 15-3 em mulheres de grupos de risco para neoplasia mamária de um centro de especialidades da cidade de Patos-PB

Detection of serum levels of CA 15-3 in group women at risk for breast cancer specialty center in the city of Patos-PB

Jessica Alves Alencar[1]
Francisco Ermesson Maciel Almeida[1]
Ediflávia Rosy da Silva Bezerra[1]
Igor Nóbrega Ferreira[1]
Vanessa Passos Brustein[2]

Resumo - Considerando a alta incidência do câncer de mama em mulheres no Brasil, a busca por novos métodos que auxiliem no diagnóstico precoce se faz cada vez mais necessária. Neste trabalho, o marcador tumoral por excelência do câncer de mama CA 15-3, foi testado em mulheres com perfil de risco para a doença com a finalidade de analisar seus níveis séricos. A pesquisa deu-se por meio de questionário, com perguntas relacionadas aos hábitos e ao histórico de CM na família e, também, por análise sanguínea. As pacientes foram divididas em grupos e subgrupos de acordo com os seguintes requisitos: presença ou não de lesão benigna, parentesco em primeiro grau com mulheres já diagnosticadas com CM, hábitos como tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas e uso de contraceptivos orais. Ao dosar o marcador, não se observou nenhuma diferença significativa em sua concentração entre os grupos avaliados. Seus níveis permaneceram mínimos em relação ao valor considerado normal para mulheres saudáveis, confirmando assim, que os MT são produzidos em altas concentrações quando já existe a lesão maligna e que seus níveis se elevam gradualmente de acordo com a disseminação da doença. A pesquisa se torna importante ao contribuir para a literatura e por orientar as voluntárias sobre os métodos preventivos e de como seus hábitos podem colaborar ou evitar o surgimento da doença.

Unitermos: Câncer de mama; Marcador tumoral; Prevenção.

[1] Acadêmicos do curso de Bacharelado em Biomedicina das Faculdades Integradas de Patos – FIP.
[2] Biomédica. Professora Doutora das Faculdades Integradas de Patos – FIP.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Abstract - Considering the high incidence of breast cancer (CM) in women in Brazil, the search for new methods to help in the early diagnosis is increasingly required. In this work, the quintessential tumor marker of breast cancer CA 15-3, was tested in women with disease risk profile in order to analyze its serum levels. The search took place through a questionnaire with questions related to habits and to the history of CM in the family and also by blood analysis. The patients were divided into groups and sub-groups according to the following requirements: presence or not of a benign lesion, first degree kinship with women already diagnosed with CM, habits like smoking, drinking and use of oral contraceptives. To quantitate the label, no significant difference was not observed in concentration between the groups. Their levels remained low relative to the value considered normal for healthy women, confirming that the MT are produced in high concentrations when there is already a malignant lesion and that its levels rise gradually in accordance with the spread of the disease. The search becomes important to contribute to the literature and guide the volunteers on the preventive methods and how their habits can collaborate or avoid the emergence of the disease.

Keywords: Breast cancer; Tumor marker; Prevention.

Introdução

O câncer de mama (CM) é a neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, associada a uma mortalidade de 34,61% por ano no mundo. Em 2012, segundo o Instituto nacional do câncer (INCA), foram esperados 52680 novos casos só no Brasil. Na cidade de Patos, na Paraíba, no ano de 2012 foram registrados 45 casos da doença, segundo um levantamento feito pelos Agentes Comunitários de Saúde do município.

Com relação as neoplasias benignas o fibroadenoma é o tumor mais comum da mama, composto por glândulas e tecido fibroso predominantemente. Ocorre em qualquer idade todavia, durante a menopausa, há parada do crescimento ou involução,

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

relacionando o estrógeno ou a hipersensibilidade individual aos níveis de estrógeno ao crescimento do tumor (COTRAN, 2005; FARIA, 1999).

Atualmente, alguns trabalhos têm demonstrado que a presença de um fibroadenoma está ligada a um aumento do risco de desenvolver CM, quando há determinadas alterações intralesionais, como calcificação intra-epitelial, cistos com mais de três milímetros, alteração papilar apócrina e adenose esclerosante. O epitélio dos ductos pode mostrar vários graus de hiperplasia, com ou sem atipia (BATEMAN, 2007).

O histórico familiar da doença é também, um fator epidemiológico de risco. Cerca de 10% dos casos de CM estão relacionados a herança de mutações genéticas, além de características peculiares, como: parentes afetados em três gerações sucessivas; duas ou mais parentes diagnosticadas na pré-menopausa; casos de CM bilateral e casos de CM em homens (HULKA 2001; KERR, 2001; ROSENTHAL, 1999).

No intuito de esclarecer os eventos envolvidos no processo de carcinogênese, técnicas vêm sendo desenvolvidas afim de monitorar as transformações celulares ocorridas através da determinação da presença ou aumento da expressão dos chamados Marcadores Tumorais (MT) (NANGIA-MAKKER et al., 2002).

Os MT, também conhecidos como marcadores biológicos, são macromoléculas encontradas no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a formação e o crescimento de células neoplásicas. Em sua maioria, são proteínas ou fragmentos de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios que funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidas diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (CAPELOZZI, 2001; SILVEIRA, 2005; ALMEIDA, 2004; MATTOS et al., 2005).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

O Antígeno Carcinogênico 15-3 (CA 15-3) é o MT por excelência do câncer de mama, uma mucina de elevada massa molecular produzida pelas células epiteliais glandulares. Seu valor normal de referência é de até 25 U/mL. Níveis elevados de CA 15-3 podem ser observados em outras neoplasias, como: câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas, assim como em algumas doenças benignas (GUIMARÃES et al., 2002; VAZ et al., 2007).

A concentração do CA 15-3 varia de acordo com o estadiamento da paciente. Na fase inicial, cerca 23% dos casos apresentam uma elevação do nível sérico deste marcador. Um aumento superior a 25% na concentração do CA 15-3 correlaciona-se com a progressão da doença em 80% a 90% dos casos, e a diminuição em sua concentração está associada à regressão em 70% a 80%. A sensibilidade pode chegar a 96% na doença disseminada, variando de acordo com a massa tumoral. Níveis muito elevados do CA 15-3 estão relacionados a uma pior sobrevida (GUIMARÃES et al., 2002; SILVEIRA, 2005; ALMEIDA, 2004; GERAGHTY et al., 1992; HAYES et al., 1992;).

Apesar de ser considerado um câncer de relativamente bom prognóstico, se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por CM continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente porque a doença ainda seja diagnosticada em estádios avançados (INCA, 2012).

A análise dos níveis séricos do CA 15-3 em mulheres com perfil de risco para a doença busca uma nova forma de diagnosticar ou precocemente monitorar o tumor que venha a se desenvolver a partir de fatores considerados predisponentes para o CM por meios mais rápidos e mais baratos.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Metodologia

O presente estudo tratou-se de uma pesquisa quali-quantitativa relacionada ao perfil dos fatores de risco para neoplasia mamária em mulheres de uma unidade de saúde localizada na cidade de Patos no Estado da Paraíba, correlacionando com à dosagem dos níveis séricos do marcador tumoral CA15-3.

Os pré-requisitos para inclusão na pesquisa foram: ser do sexo feminino, idade igual ou superior a 30 anos e terem assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE. A população foi formada por 40 mulheres, onde a amostra foi dividida em dois grupos (teste e controle). O grupo teste foi constituído por pacientes e parentes de pacientes da unidade de saúde supracitada que apresentavam alguma neoplasia benigna nas mamas e o grupo controle por mulheres que não apresentavam alterações nas mamas e não possuíam histórico de CM na família. Foram excluídos como voluntários, mulheres que estivessem em tratamento para neoplasia mamária ou outro tipo de neoplasia. A amostra foi constituída por todas as mulheres que aceitaram participar da pesquisa, considerando tal amostragem equivalente a 100% do total proposto.

A coleta de dados deu-se com a aplicação de questionários com as mulheres incluídas no projeto, contendo 12 perguntas relacionadas o tema da pesquisa e aos hábitos de vida das voluntárias, além dos dados pessoais. A análise laboratorial dos níveis séricos do marcador CA 15-3 foi realizada utilizando o kit de ELISA CA 15-3 Accu Bind da Monobind Inc.

As informações coletadas de cada participante da pesquisa foram agrupadas através de gráficos e tabelas, utilizando o software Microsoft Excel, e submetidos a

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

análise com descrição dos valores absolutos e relativos. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Patos com número de 234/2012

Resultados e Discussões

Das 40 voluntárias, 16 (40%) não apresentavam nenhuma das características de perfil de risco para CM, compondo assim o Grupo Controle (GC). As outras 24 (60%) formavam o Grupo Teste (GT) e apresentavam algum tipo de lesão benigna nas mamas (AL) e/ou parentesco em primeiro grau com pacientes diagnosticadas com CM (AP) (Figura 1).

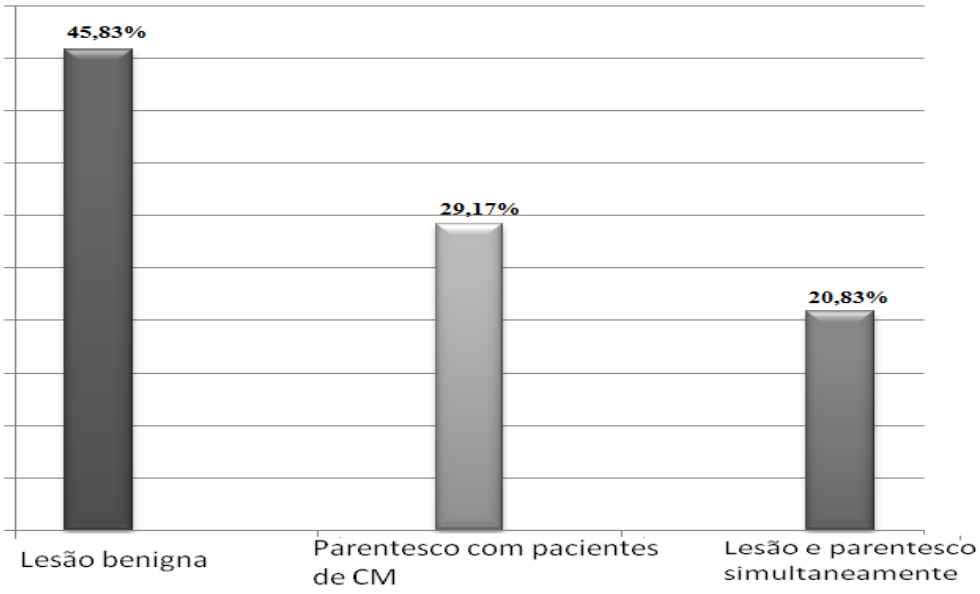

Figura 1: Perfil de risco para CM das voluntárias inseridas no GT.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Nas dosagens do CA15-3, os níveis do marcador mantiveram-se mínimos, com média geral de 0,071 U/mL (Tabela 1), sendo que o valor máximo considerado normal, é de até 37 U/mL. Segundo Bateman (2007), alterações interlesionais associadas como cistos, calcificações e fibroadenomas estão ligadas a um aumento no risco de desenvolvimento de CM. Amendola e Vieira 2005, afirmam que avanços na área da genética e da biologia molecular permitiram o estabelecimento de uma correlação direta entre a presença de mutações germinativas em genes de susceptibilidade e o desenvolvimento do CM.

Tabela 1: Média dos valores das dosagens do marcador CA 15-3 nos subgrupos do GT.

SUBGRUPO	MÉDIA (U/mL)
Apenas Lesão	**0,082**
Apenas Parentesco	**0,107**
Lesão e Parentesco	**0,024**

Embora haja uma discreta elevação no subgrupo AP em relação aos outros grupos esta, não representa nenhuma significância considerável, já que todos os resultados mantiveram-se dentro dos valores normais para o teste. Os ensaios do CA15-3 medem a proteína derivada do gene MUC1. Apesar de sua função fisiológica não ser clara, essa glicoproteina tem sido implicada na adesão celular, imunologia e na metástase (DUFFY et al., 2000; DUFFY, 2001; GION et al.,; 2002).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Uma vez que, sua concentração é bem maior no tecido mamário com carcinoma de mama e como a metástase é uma característica exclusiva do câncer, a proteína identificada no teste não se eleva em mulheres com lesões benignas, tampouco nas que possuem histórico familiar.

Com relação aos hábitos das entrevistadas, 3 (7,5%) do total assumiram que fumam ou fumaram por um longo período, correspondendo a 2 (12,5%) do GC e 2 (4,16%) do CT. Estudos experimentais indicam que o fumo contem compostos potencialmente carcinogênicos ao tecido mamário. Outra evidência de uma positiva associação entre o fumo e o risco de CM é a alta prevalência de mutações no gene p53 no tecido mamário de fumantes quando comparado ao de mulheres não fumantes (EL-BAYOUMY, 1992; HOFFMAN et al.,2001; LI et al., 1999; CONWAY et al., 2002).

No que diz respeito ao consumo de bebidas alcoólicas, 7 (43,75%) do GC e 4 (16,66%) do GT, afirmam beber socialmente. O consumo de álcool é apontado como fator de risco devido a uma possível ação das enzimas combinadas durante o seu metabolismo que leva a produção de espécies reativas de oxigênio que, por sua vez, causa danos ao DNA (WRIGHT 1999).

O álcool possui ainda, capacidade de aumento da concentração endógena de hormônios esteroidais. Esses hormônios são responsáveis por estimular a proliferação celular e a chance de ocorrer alterações no material genético que precede o CM. (DORGAN et al., 2001; KEY et al., 2003).

O uso de contraceptivos orais é alvo de muitas polêmicas quanto ser, ou não, um fator associado ao risco de desenvolvimento do CM. Segundo Tessaro et al (2001), em estudo de caso e controle, não há associação entre o uso de um modo geral e o CM, embora tenha-se evidenciado um risco levemente aumentado em mulheres que fizeram uso por mais de cinco anos e com idade superior a 45 anos. De modo geral, como

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

demonstrado na Tabela 2, as médias mantiveram-se normais para o respectivos fatores de risco (fumo, álcool e uso de contraceptivos orais). Segundo Thuler 2003, casos de CM que possam ser explicados por tais hábitos, embora existam, são mínimos e evitá-los, torna-se um método de prevenção. No entanto, o simples fato de fumar, beber ou usar anticoncepcionais por si só, não eleva os níveis séricos do marcador.

Tabela 2: Média dos valores das dosagens do marcador CA 15-3 relacionada aos hábitos de vida das voluntárias.

Grupo	**Teste** Média(U/ml)	**Controle** Média(U/ml)
Tabagismo	0,035	0,015
Etilismo	0,074	0,073
Contraceptivos orais	0,042	0,041

Menos de 1% de todos os casos de CM ocorre entre mulheres com menos de 25 anos. Há um aumento da incidência a partir dos 30 anos, com pico entre 45 e 50 anos. Segundo Pinho e Coutinho (2007), a idade é o principal fator de risco para o CM. Até os 50 anos de idade a incidência tem um rápido crescimento. Após esse período essa elevação se dá de maneira mais lenta. No presente estudo, todas as mulheres entrevistadas tinham idade igual ou superior a 30 anos de idade. Entre as que não estão menopausa e as que já alcançaram esta fase, a diferença entre os níveis do marcador mantiveram-se mínimos (Tabela 3).

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Tabela 3: Média dos valores das dosagens do marcador CA 15-3 relacionadas com a idade.

GRUPO	SUBGRUPO	QUANTIDADE	MÉDIA (U/mL)
CONTROLE	Pós-menopausa	12 (75 %)	0,079
	Pré-menopausa	04 (25 %)	0,075
TESTE	Pós- menopausa	11 (45,84 %)	0,071
	Pré-menopausa	13 (54,16 %)	0,040

A amamentação, aparece como risco para as mulheres que não amamentaram. Estudos indicam que aumentando o período de amamentação diminui-se o risco, sendo essa redução de 4,5% para cada ano de manutenção da amamentação (BATISTON et al., 2011).

Das voluntárias inseridas no GT, 17 (70,83%) têm filhos, destas, apenas 15 (62,50%) amamentaram. Já no GC, todas as 13 (81, 25%) das que têm filhos, amamentaram. Quanto as dosagens, não foi observada nenhuma elevação, com médias de 0,083 U/mL para o GT e 0,057 para o grupo controle.

De um modo geral, não houve alterações nos níveis de CA 15-3 em mulheres com perfil de risco para a neoplasia mamária. Como o marcador é produzido em resposta ao tumor e sua concentração aumentar de acordo com o grau de malignidade, não identificou-se a presença em quantidade significativa do MT, já que nenhumas das voluntárias tinham câncer.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

Conclusões

Pode-se confirmar através do presente estudo que, de fato, não houve alterações nos níveis séricos do MT CA 15-3 em mulheres com perfil de risco para o CM. Embora o MT em questão possa se elevar em determinadas doenças benignas, as lesões analisadas não provocaram essa alteração, tampouco o fato das voluntárias possuírem parentesco em primeiro grau com mulheres diagnosticadas com o CM.

O CA 15-3 deve, portanto, ser utilizado como exame complementar associado a outros tipos de exame, em geral para monitoramento de lesões malignas, uma vez que seus níveis se elevam de acordo com o grau de malignidade. Atualmente, sugere-se a associação de vários marcadores para o mesmo tipo de lesão, pois desta forma, aumenta-se a sensibilidade e a especificidade, fornecendo informações mais consistentes sobre o tumor.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA , J. R. C. **Farmacêuticos em oncologia: uma nova Realidade,** Atheneu, p. 61-72, 2004.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R.; A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v 51, n 4 p 325-30, 2005.

BATEMAN , A. C. **Breast pathology**, Surgery, Oxford, v. 25, p. 245-250, 2007.

BATISTON, A. P.; TAMAKI, E. M.; SOUZA, A. L.; SANTOS, M. L. M.; Contribuição e prática sobre fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v 11, n 2, p 163-171, 2011.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

CAPELOZZI, V. L.; Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão, **Journal Pneumology,** v. 27, n. 6, p. 321-28, 2001.

CONWAY, K.; SHARON, E. N.; CUI, L.; DROUIN, S. S.; PANG, J.; HE, M.; et al. Prevalence and spectrum of *p53* mutations associated with smoking in breast cancer. **Cancer Research**, v. 62, p. 1987-1995, 2002.COTRAN, R. S. R.; **Base Patológica das Doenças**, 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.

COTRAN, R. S. R.; **Base Patológica das Doenças**, 7 ed, 2005.

DORGAN, J. F.; BAER, D. J.; ALBERT, P. S.; JUDD, J. T.; BROWN, E. D.; CORLE, D. K.; et al. Serum hormones and the alcohol breast cancer association im postmenopausal women. **Journal of the National Cancer Institute,** v. 93, p. 710-715, 2001.

DUFFY, M. J., SHERING, S.; SHERRY, F.; McDEMONTT, E.; O'HIGGINS, N.; CA 15-3: a prognostic marker in breast cancer. **International Journal of Biological Marker**, v 15, n 4, p 330-334, 2000.

DUFFY, M. J.; Biochemical markers in breast cancer: which ones are clinically useful. **Clinical Biochemistry**, v 34, n 5, p 347-352, 2001.

EL-BAYOUMY. Environmental carcinogens that may be involved in human breast cancer etiology. **Chemical Research in Toxicology**, v. 5, p. 585-590, 1992.

FARIAS, J. L. **Patologia Especial Com Aplicações Clínicas.** Editora Guanabara Koogan, 2 ed, 1999.

GERAGHTY, J. G.**;** CCVENCY, E. C.; SHERRY, F.; O'HIGGINS, N. J.; DUFFY, M. J.; CA 15-3 in patients with locoregional and metastatic breast carcinoma, **Cancer,** v. 70, n. 12, p. 2831-834, 1992.

GION, M.; BORACCHI, P.; DITTADI, R.; BIGANZOLI, E.; PELOSO, L.; MIONE, R.; GATTI, C.; PACAGNELLA, A.; MURUBINI, E.; Prognostic role serum CA 15-3 in node-negative breast cancer on old player for a new game. **European Journal Cancer**, v 38, n 9, p 1181-1188, 2002.

GUIMARÃES, R. C.; RODRIGUES, V. H.; PÁDUA, C. A. J.; ANDRADE, F. A. F.; Uso dos marcadores tumorais na prática clínica. **Prática Hospitalar**; v. 4 n. 23, p. 1-8, 2002.

HAYES, D. F.; TONDINI, C.; KUFE, D. W.; Clinical applications of CA 15-3. In: Sell S. Serological cancer markers, **Humana,** p. 281-307, 1992.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

HOFFMANN, D.; HOFFMANN, I.; EL-BAYOUMY, K. The less harmful cigarette: a controversial issue. atribute to Ernst L. Wynder. **Chemical Research in Toxicology**, v. 14, p. 767–790, 2001.

HULKA, B. S.; MOORMAN, P. G. Breast *cancer:* hormones and other risk factors. **Maturitas**, v. 38, p. 103-116, *2001*.

INCA, Instituto Nacional do Câncer. Disponível em: http:<**www.inca.gov.br**>. Acesso em: 30/09/2012.

KERR, P.; ASHWORTH, A. New complexities for BRCA1 and BRCA2. **Curr Biol.** v. 11, p. 668-76, 2001.

KEY, T. J.; ALLEN, N. E.; SPENCER, E. A.; TRAVIS, R. C. Nutrition and breast cancer. **The Breast**, v. 12, p. 412-416, 2003.

LI, D.; ZHANG, W.; SAHIN, A.A.; HITTELMAN, W. N. DNA adducts in normal tissue adjacent to breast cancer: a review. **Cancer Detection and Prevention**, v. 23, p. 454-462, 1999.

MATTOS, L. L.; MACHADO, L. N.; SUGIYAMA, M. M.; BOZZETTI, R. M.; PINHAL, M. A. S.; Tecnologia aplicada na detecção de marcadores Tumorais, **Arquivos Médicos ABC**, v. 30, n. 1, p. 19-25, 2005.

NANGIA-MAKKER, P., CONKLIN, J., HOGAN,V., RAZ, A. Carbohydrate-binding proteins in cancer, and their ligands as therapeutic agents. **Molecular Medicine**, v. 8, p. 187-192, 2002.

PATOS. **Secretaria Municipal de Saúde**, 2013.

PINHO, V.F.S.; COUTINHO, E.S.F.. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. **Revista Saúde Pública**. v 23 p 1061-9, 2007.

ROSENTHAL, T.C.; PUCK, S M., Screening for genetic risk of breast cancer. **American Family Physician.** v 59, n 1, p 99-104, 1999.

SILVEIRA, A.S.; Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento. In: GIL, R.A; Fatores prognósticos, preditivos, e marcadores tumorais no câncer ginecológico, Florianópolis: **UFSC**; 135-52, 2005.

TESSARO, S.; BERIA, J. U.; TOMASI, E. ;BARROS, A. J. D.; Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. **Revista Saúde Pública**, v 35, n 1, p 32-8, 2001.

THULER, L. C.; Considerações sobre a prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v 49, n 4, p 227-238, 2003.

Temas em Saúde
Volume 14, Número 3
ISSN 1519-0870
João Pessoa, 2015

VAZ, J. A.; TAKEI, K.; BUENO, E. C. **Imunoensaios Fundamentos e Aplicações: Ciências Farmacêuticas,** Guanabara Koogan, 2007.

WRIGHT, R. M.; MCMANAMAN, J. L.; REPINE, J. E. Alcohol induced breast cancer: aproposed mechanism. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, n. 3, p. 348-354, 1999.