

REVISTA TÓPICOS

CA-125 E SUA UTILIZAÇÃO COMO MARCADOR MOLECULAR PARA O CÂNCER OVARIANO

DOI: 10.5281/zenodo.10420333

Tereza Raquel Xavier Viana¹

Marcelo Rodrigues da Cunha²

Regiane Priscila Ratti³

Larissa Teodoro Rabi⁴

RESUMO

O câncer de ovário (CO) representa a segunda neoplasia ginecológica mais prevalente em mulheres no Brasil, conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Sua natureza frequentemente assintomática nas fases iniciais dificulta o diagnóstico precoce. Indicadores moleculares desempenham um papel crucial no manejo do CO, possibilitando a avaliação da resposta ao tratamento, identificação de recidivas e detecção precoce. Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, concentrando-se em indicadores moleculares específicos para o câncer ovariano associados ao gene *MUC16*, com destaque para a análise do marcador tumoral CA 125. O estudo busca compreender a relevância contínua do CA 125 como indicador molecular distintivo e examinar seu papel na detecção precoce e diagnóstico preciso do câncer de ovário, considerando avanços recentes na

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

pesquisa e diagnóstico de neoplasias ginecológicas.

Palavras-chave: Biomarcador. Câncer de ovário. *MUC16*.

ABSTRACT

Ovarian cancer (OC) is the second most prevalent gynecological neoplasm in women in Brazil, according to data from the National Cancer Institute (INCA). It's often asymptomatic nature in the early stages makes early diagnosis difficult. Molecular indicators play a crucial role in the management of OC, making it possible to assess the response to treatment, identify recurrences, and detect them early. This is an integrative literature review, focusing on specific molecular indicators for ovarian cancer associated with the *MUC16* gene, with emphasis on the analysis of the CA 125 tumor marker. The study seeks to understand the continuing relevance of CA 125 as a distinctive molecular indicator and to examine its role in the early detection and accurate diagnosis of ovarian cancer, considering recent advances in the research and diagnosis of gynecological neoplasms.

Keywords: Biomarker. Ovarian cancer. *MUC16*.

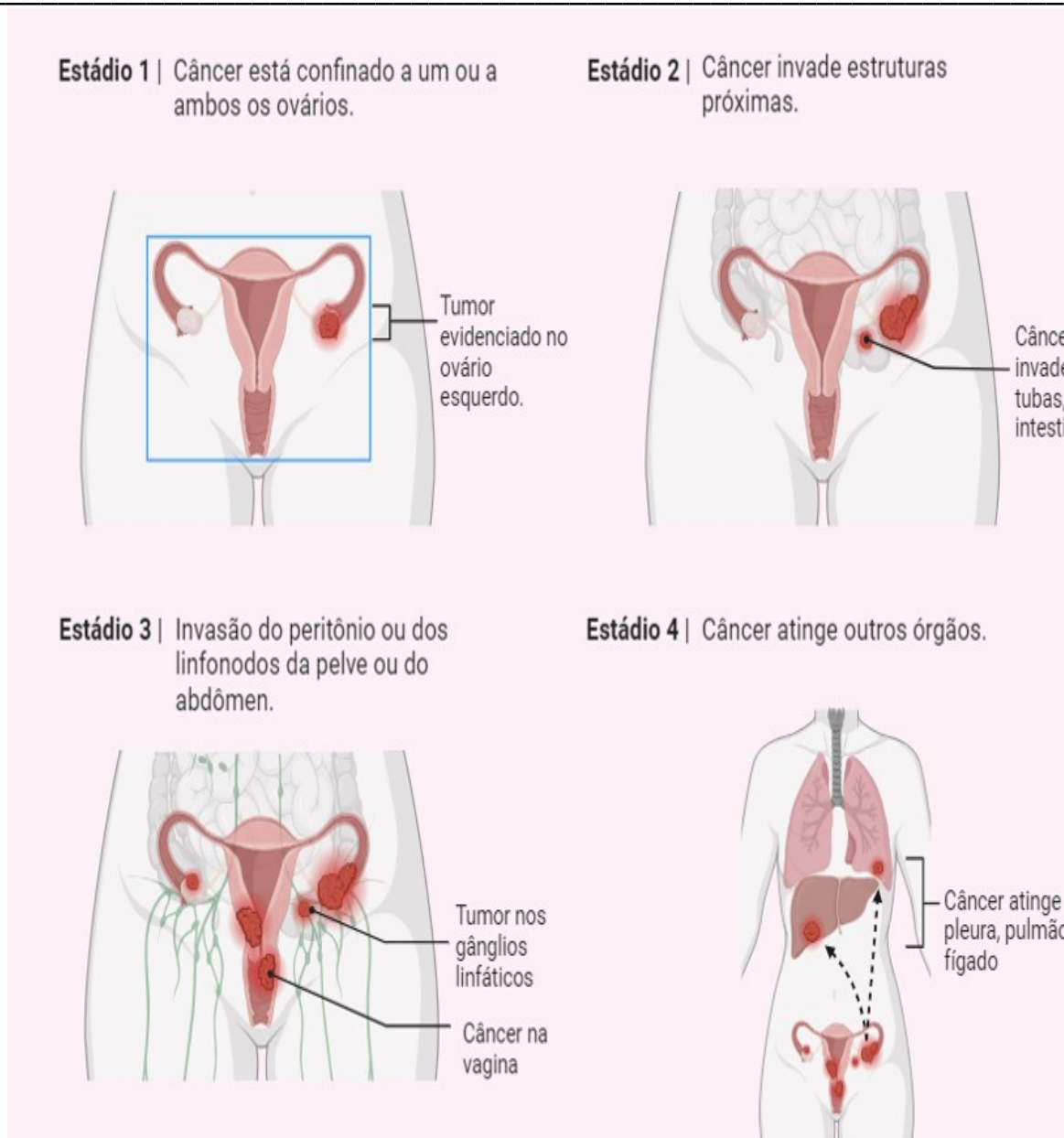
INTRODUÇÃO

O câncer de ovário é caracterizado como uma neoplasia maligna originada nos ovários, conforme a definição do Instituto Nacional do Câncer (INCA, 2022). Esta patologia pode emergir em diversas células ovarianas, apresentando potencial de disseminação para outras regiões do organismo, conforme figura 1.

Figura 1: Representação Gráfica do Estadiamento do Câncer de Ovário.

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS



Fonte: Adaptada Biorender (2023).

Ainda segundo INCA (2022), a incidência de novos casos de câncer de ovário no Brasil está estimada em 7.310 por ano, abrangendo o intervalo temporal entre 2023 e 2025. Essa estimativa reflete um risco médio

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

previsto de 6,62 novos casos para cada 100 mil mulheres durante o período mencionado. O câncer de ovário ocupa a segunda posição entre os cânceres ginecológicos mais prevalentes em mulheres, sendo superado apenas pelo câncer de colo do útero. É crucial enfatizar que, frequentemente, o câncer ovariano permanece assintomático nas fases iniciais, tornando desafiadora a identificação precoce da doença.

Os marcadores biológicos desempenham um papel crucial na identificação de alterações celulares, cuja compreensão é resultado de extensivas investigações nos campos biológico, bioquímico e imunológico molecular. Esses marcadores passaram a ser objeto de estudo visando sua aplicação no diagnóstico pré-operatório de tumores, conforme indicado nas pesquisas de Szubert *et al.* (2012).

Segundo Gandhi *et al.* (2023), o marcador tumoral CA 125, expresso em neoplasias epiteliais, especialmente no ovário, propôs-se como diagnóstico para câncer epitelial de ovário em 1983. Inicialmente identificado por meio do anticorpo monoclonal OC 125, desenvolvido pela imunização de camundongos expostos a linhagens celulares de carcinoma epitelial de ovário. Em 2001, a sequência genômica desse marcador, denominada *MUC16*, foi elucidada.

Conforme Zomer *et al.* (2013), os cânceres agressivos, dada sua profundidade, frequentemente apresentam desafios na detecção, tornando-se difícil sua identificação por meio de exames convencionais. Nesse contexto, a proposta de indicadores moleculares surge com o objetivo de viabilizar um diagnóstico eficaz para diversos tipos de cânceres.

REVISTA TÓPICOS

A decisão de integrar a dosagem do antígeno CA 125 ao acompanhamento do tratamento e seguimento pós-tratamento de neoplasia maligna epitelial de ovário no Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil foi tornada pública por meio da PORTARIA SCTIE/MS Nº 37, de setembro de 2012 (BRASIL, 2012).

Diante do exposto, o CO representa a segunda neoplasia ginecológica mais prevalente entre mulheres no Brasil, apresentando um desafio significativo devido à sua natureza assintomática nas fases iniciais, o que compromete a identificação precoce da doença. Em resposta a essa problemática, este estudo propõe uma revisão bibliográfica integrativa, com enfoque nos indicadores moleculares específicos associados ao CO, especialmente vinculados ao gene *MUC16*. Destaca-se a análise do marcador tumoral CA 125 como peça central dessa investigação, visando compreender sua contínua relevância como indicador molecular distintivo e examinar seu papel crucial na detecção precoce e diagnóstico preciso do CO, considerando os avanços recentes na pesquisa e diagnóstico de neoplasias ginecológicas.

A justificativa para esta pesquisa se fundamenta na essencial necessidade do diagnóstico precoce do CO, dada sua propensão à manifestação assintomática nas fases iniciais. Indicadores moleculares, notadamente o CA 125 associado ao gene *MUC16*, emergem como protagonistas fundamentais no manejo da doença, não apenas permitindo a avaliação da resposta ao tratamento, mas também contribuindo para a identificação de recidivas e a detecção precoce.

REVISTA TÓPICOS

Assim, compreender a relevância desses indicadores torna-se vital para o aprimoramento das estratégias de diagnóstico e tratamento, proporcionando avanços significativos na abordagem do CO e, por conseguinte, melhorando os resultados clínicos e a qualidade de vida das pacientes.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão bibliográfica integrativa, na qual foram coletados artigos provenientes das bases de dados científicas *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e PubMed. Foram utilizados descritores registrados no DeCS, incluindo "Biomarcador", "Câncer de Ovário" e "MUC16". A seleção abrangeu artigos publicados no período de 2011 a 2023, disponíveis em revistas revisadas por pares. Os estudos incluídos nesta análise foram selecionados com base em critérios que priorizavam a discussão de marcadores tumorais específicos, como CA125 e MUC16, relacionados ao câncer de ovário e tumores no trato genital feminino. Trabalhos que não abordavam as informações necessárias foram excluídos, incluindo aqueles que tratavam de leucemias e doenças não associadas a cânceres.

RESULTADOS E DISCUSSÕES OU ANÁLISE DOS DADOS

Os marcadores tumorais, definidos como fragmentos de proteínas ou macromoléculas presentes na composição tumoral e encontrados em líquidos biológicos, abrangem diversas substâncias como enzimas, proteínas citoplasmáticas, hormônios e antígenos de superfície celular. Sua relação direta com a proliferação de células neoplásicas os torna valiosos

REVISTA TÓPICOS

para o diagnóstico, sendo produzidos tanto pelo organismo quanto pelas células tumorais. Esses indicadores desempenham um papel crucial no manejo clínico de pacientes com câncer, sendo essencial a identificação precoce e a determinação de sua origem. Contudo, é importante considerar que níveis elevados desses marcadores podem ocorrer por motivos diversos, como gravidez, endometriose benigna, fibroses ou cistos ovarianos, cirrose, hepatite, pancreatite e, notadamente, em pacientes com câncer de mama ou colorretal, como mencionado por Oliveira e Fonseca (2011).

Segundo Nazareth *et al.* (2021), o CO é caracterizado pela produção da enzima CA 125, cuja detecção ocorre por meio da técnica de quimioluminescência. O exame, conduzido com uma amostra sanguínea e utilizando o soro para medição, estabelece um resultado considerado normal abaixo de 35 U/ml. A elevação desse marcador está associada ao CO, podendo também indicar a presença de câncer em órgãos como colo de útero, mama, cólon, fígado, pâncreas e pulmão. A expressão elevada de CA 125 ocorre em cerca de 90% das mulheres com câncer ovariano em estágio avançado e em 40% dos pacientes com tumores intra-abdominais. A sensibilidade diagnóstica varia entre 80% e 85%, sendo menor na fase inicial (Fase I - 50%) e aumentando significativamente nas fases avançadas (Fases: II - 90%, III - 92% e IV - 94%).

O estadiamento é fundamental na compreensão do câncer, determinando sua localização, extensão e eventual impacto nas funções do organismo. Em casos em que o CO não apresenta clara disseminação, é submetido a

REVISTA TÓPICOS

estadiamento cirúrgico para a coleta de amostras destinadas à caracterização por meio de análises laboratoriais. Os estágios do CO variam de I a IV, e neoplasias com estágios semelhantes geralmente apresentam prognósticos similares, recebendo tratamentos comparáveis ou idênticos, dependendo da situação clínica, segundo *American Cancer Society* (2018).

Conforme a classificação da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC, 2023), a progressão do CO é categorizada da seguinte forma:

Estágio I: O tumor está limitado aos ovários, subdividindo-se em Ia (afeta apenas o interior de um ovário), Ib (afeta ambos os ovários) e Ic (câncer no interior e superfície de um ou ambos os ovários, ou com células cancerígenas presentes no líquido abdominal durante a cirurgia).

Estágio II: O câncer se dissemina para a pelve, dividindo-se em IIa (afeta útero e/ou trompas de falópio), IIb (atinge outros tecidos da pelve, como bexiga, uretra e reto) e IIc (disseminação para outros tecidos da pelve, com células cancerígenas no líquido abdominal).

Estágio III: O câncer atinge órgãos fora da pelve, incluindo revestimento e gânglios linfáticos abdominais. Subdivide-se em IIIA (células cancerígenas visíveis microscopicamente no revestimento abdominal), IIIA1 (afetando apenas linfonodos retroperitoneais), IIIA2 (envolvimento peritoneal extrapélvico, com ou sem comprometimento dos linfonodos), IIIB (células cancerígenas visíveis a olho nu no revestimento abdominal com cerca de dois centímetros) e IIIC (células cancerígenas maiores que dois

REVISTA TÓPICOS

centímetros no revestimento abdominal, gânglios linfáticos abdominais, virilha ou parte posterior do útero).

Estágio IV: O tumor se dissemina para órgãos distantes do ovário. Divide-se em IVA (células cancerígenas no líquido pleural) e IVB (câncer afetando internamente o fígado, baço, gânglios linfáticos, órgãos ou tecidos).

A prevenção mais eficaz para o CO, e para cânceres em geral, é o diagnóstico precoce. Identificar a doença em estágios iniciais permite uma intervenção rápida, resultando em prognósticos mais favoráveis, conforme mencionado por Merck Sharp e Dohme (MSD, 2019). Em contrapartida, diagnósticos em estágios avançados tornam o tratamento mais prolongado, com doses elevadas de medicamentos, aumentando o comprometimento imunológico e a susceptibilidade a doenças oportunistas. Para mulheres com histórico familiar de carcinoma ovariano, a ooforectomia preventiva (remoção de um ou ambos os ovários) antes dos 35 anos é indicada, sendo mais eficaz. Fatores como amamentação, contraceptivos orais, ligadura tubária e gravidez precoce (entre 25 e 30 anos) contribuem para a prevenção dessa neoplasia.

Dentre as opções terapêuticas disponíveis, as estratégias mais eficazes no combate ao câncer envolvem procedimentos cirúrgicos, radioterapias e quimioterapias, levando em conta fatores como a idade do paciente, recorrência e tipo de tumor. De acordo com o Ministério da Saúde (Brasil, 2012), mesmo após o término da quimioterapia e a normalização dos níveis de CA 125, ainda se observa a presença de células doentes em 50% dos casos. Após a intervenção cirúrgica para a remoção do tumor, a aplicação

REVISTA TÓPICOS

de sessões de radioterapia busca eliminar possíveis vestígios de células cancerígenas. Contudo, os índices de reincidência atingem aproximadamente 70% dos casos registrados, evidenciados pelo aumento dos níveis de CA 125 três a cinco meses após o encerramento da terapia. Nessas situações, é recomendável realizar biópsias e exames de imagem para confirmar a possibilidade de recorrência da doença, permitindo a adoção de medidas terapêuticas mais agressivas.

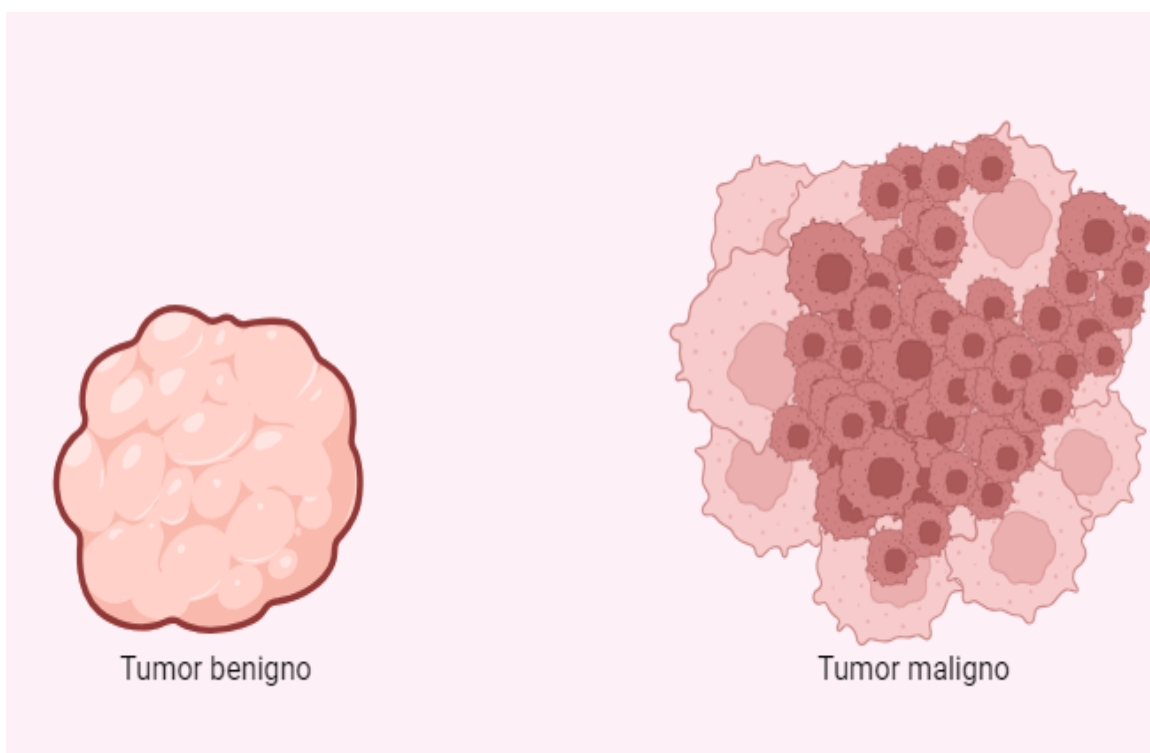
Nos estudos de Wu *et al.* (2023), o nível de *MUC16* no sangue está positivamente relacionado a diversos aspectos inflamatórios e à presença de neutrófilos no CO. O receptor Siglec-9, associado a *MUC16*, mostra correlação com a infiltração de neutrófilos. A estimulação por *MUC16* resulta em alterações nas proporções de neutrófilos e na expressão de fatores inflamatórios, indicando um fenótipo inflamatório. A análise de RNA indica regulação positiva em vias inflamatórias e imunossupressoras em neutrófilos estimulados por *MUC16*, influenciando negativamente a citotoxicidade de células NK. Esses achados sugerem o envolvimento de *MUC16* na modulação do microambiente tumoral, promovendo inflamação e imunossupressão no câncer de ovário.

Com base nas características evidenciadas pelos tumores, sua classificação como malignos ou benignos é possível, considerando fatores como o tipo de células, padrão de crescimento, delimitações e a presença de metástases, conforme figura 2. A mensuração do nível sérico de CA 125 revela-se uma ferramenta útil na identificação e classificação, destacando sua

REVISTA TÓPICOS

aplicabilidade, sobretudo em situações envolvendo metástases, carcinoma seroso ou tumores primários malignos do ovário (Mukuda *et al.*, 2018).

Figura 2: Ilustração Comparativa entre Tumor Benigno e Maligno.



Fonte: Autoria Própria (2023).

Ainda segundo Mukuda *et al.* (2018), a concentração sanguínea do marcador CA 125 está associada ao tamanho do tumor, sendo mais elevada em cânceres agressivos ou quando o tumor ocupa uma extensão considerável do órgão. Por outro lado, quando o tumor apresenta limites definidos ou afeta o epitélio ovariano, observa-se uma redução significativa nos níveis séricos. Apesar da alta sensibilidade do CA 125 em tumores

REVISTA TÓPICOS

mais graves e na detecção de recidivas, sua eficácia em reduzir a morbidade ou mortalidade em pacientes com câncer ovariano é limitada.

Stasenکو *et al.* (2021) destacam a utilização do CA 125 como indicador para validar a diminuição do tamanho do câncer ovariano em decorrência de tratamentos experimentais. Isso enfatiza a relevância contemporânea do biomarcador para a vigilância e acompanhamento das flutuações nos níveis séricos, fundamentado nos valores proporcionados pelo CA 125.

CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

Frente ao exposto, é seguro afirmar que os resultados confirmam a importância do biomarcador CA 125 no cenário da prática diagnóstica médica. Permanece sendo amplamente empregado na rotina clínica contemporânea, voltado para a detecção de câncer, independentemente de seu tipo, devido à sua comprovada especificidade para doenças cancerígenas. Para expandir sua aplicação não apenas no diagnóstico, mas também na esfera preventiva, tornam-se necessários estudos adicionais. Tal abordagem pode não só contribuir para a capacitação, mas também para o aprimoramento da qualificação da equipe profissional, buscando um atendimento mais humanizado aos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. 2018. **In: Ovarian Cancer Stages. America: Last Revised.** Disponível em:

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

<https://www.cancer.org/cancer/ovarian-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html> Acesso em: 13 dez. 2023.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. **Cancer Staging Systems**. Disponível em: <https://www.facs.org/quality-programs/cancer-programs/american-joint-committee-on-cancer/cancer-staging-systems/> Acesso em: 14 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Dosagem do Antígeno CA 125 para Acompanhamento do Tratamento e Seguimento Pós-tratamento de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário**. 2012. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Incorporados/DosagemAntigeno-final.pdf> Acesso em: 13 dez. 2023.

DE OLIVEIRA, G. G.; DA FONSECA, C. A. **USO DE MARCADORES TUMORAIS NO DIAGNÓSTICO E ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO DO CÂNCER**. Revista Eletrônica de Farmácia, Goiânia, v. 8, n. 2, p. 15, 2011. <https://doi.org/10.5216/ref.v8i2.14898> Disponível em: <https://revistas.ufg.br/REF/article/view/14898> Acesso em: 14 dez. 2023.

GANDHI, T., ZUBAIR, M., & BHATT, H. (2023). **Cancer Antigen 125**. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Câncer. Tipos de câncer. Câncer de ovário**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em:

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/ovario> Acesso em: 13 de dez. 2023.

MERCK SHARP E DOHME (MSD). **Manual MSD 2019**. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/ptbr/profissional/ginecologia-e-obstetr%C3%ADcia/neoplasias-ginecol%C3%B3gicas/c%C3%A2ncer-ovariano>. Acessado em: 13 dez. 2023.

MUKUDA, N., et al. (2018). **Bilateral Ovarian Tumors on MRI: How Should We Differentiate the Lesions?**. *Yonago acta medica*, 61(2), 110–116. <https://doi.org/10.33160/yam.2018.06.003>

NAZARETH J.J.D.O., et al. **Biossensor: uma evolução biotecnológica no diagnóstico precoce do câncer**. *Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research (BJSCR)*, 2021; 34 (1), 61-68.

STASENKO M., et al. (2021). **Targeting galectin-3 with a high-affinity antibody for inhibition of high-grade serous ovarian cancer and other MUC16/CA-125-expressing malignancies**. *Scientific reports*, 11(1), 3718. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82686-3>

SZUBERT M., et al (2012). **CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis - preliminary results**. *Archives of medical science : AMS*, 8(3), 504–508. <https://doi.org/10.5114/aoms.2012.29407>

WU, Y., et al. (2023). **MUC16 stimulates neutrophils to an inflammatory and immunosuppressive phenotype in ovarian cancer**. *Journal of*

REVISTA TÓPICOS - ISSN: 2965-6672

REVISTA TÓPICOS

ovarian research, 16(1), 181. <https://doi.org/10.1186/s13048-023-01207-0>

ZOMER M.T., et al. **Correlação entre os níveis de Ca-125 séricos e os achados cirúrgicos em mulheres com sintomas sugestivos de endometriose.** *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*; 2013, 35(6):262-267.

¹ Discente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio *Campus* Itu. e-mail: espacotr@hotmail.com

² Docente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio *Campus* Itu. Doutor em Biologia celular e estrutural. e-mail: marcelo.cunha@ceunsp.edu.br

³ Docente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio *Campus* Itu. Doutora em Biotecnologia. e-mail: regiane.sartori@ceunsp.edu.br

⁴ Docente do Curso Superior de Biomedicina do Centro Universitário Nossa Senhora do Patrocínio *Campus* Itu. Mestre em Ciências. e-mail: larissa.rabi@ceunsp.edu.br