



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**



JÉSSICA HANNE GONZAGA DE ARAÚJO

**PRINCIPAIS MARCADORES TUMORAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

JOÃO PESSOA-PB

2013

JÉSSICA HANNE GONZAGA DE ARAÚJO

**PRINCIPAIS MARCADORES TUMORAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA CLÍNICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRAFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de BACHAREL em FARMÁCIA.

Orientador: Prof. Dr. João Vianney Pereira

**JOÃO PESSOA-PB
2013**

A659p Araújo, Jéssica Hanne Gonzaga de.

Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica /
Jéssica Hanne Gonzaga de Araújo. – João Pessoa: [s.n.], 2013.

68 f.: il. -

Orientador: João Vianney Pereira

Monografia (Graduação) – UFPB/CCS.

1. Marcadores tumorais. 2. Câncer. 3. Diagnóstico. 4. Tumor.

BS/CCS/UFPB

CDU: 616-006(043.2)

JÉSSICA HANNE GONZAGA DE ARAÚJO

**PRINCIPAIS MARCADORES TUMORAIS UTILIZADOS NA PRÁTICA:
UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do título de BACHAREL em FARMÁCIA.

Monografia aprovada em __/__/__

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr João Vianney Pereira

Profa. Alba Francinete Caiaffo da Costa

Prof. Adalberto Coelho da Costa

**JOÃO PESSOA
2013**

“Que os vossos esforços desafiem as impossibilidades, lembrai-vos de que as grandes coisas do homem foram conquistadas do que parecia impossível.”

Charles Chaplin

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, gostaria de agradecer a Deus, porque sem ele eu não estaria aqui terminando mais esta etapa em minha vida, pois dele vem a força que me manteve focada a cumprir esta fase até o final;

Aos meus pais, José Ronaldo Freires de Araújo e Maria do Carmo Gonzaga de Araújo que me apoiaram desde o início desta batalha além de sempre terem me encorajado a lutar pelos meus objetivos e nunca desistir dos meus sonhos e por me amarem muito, não sei o que seria de mim sem o apoio de vocês todos esses anos, a vocês o meu muito obrigado;

Aos meus irmãos Caio José G. de Araújo e Carla Patrícia G. de Araújo pelo carinho e dedicação, amo muito vocês.

Aos meus amigos do curso de farmácia que não se negaram a me ajudar mesmo quando estavam ocupados e por terem me dado muitos conselhos nos momentos difíceis no qual me fizeram reerguer a cabeça e seguir em frente;

A meu orientador, João Vianney, que sempre ao meu lado e me auxiliando em tudo o que foi necessário para a realização desse trabalho e pelo qual irei ter um enorme carinho e gratidão até o fim da minha vida;

Aos meus professores em geral, pois sem eles não teria chegado tão longe, só tenho muito a agradecer. Vocês sempre serão lembrados em minha vida.

E enfim, aos ausentes em especial meus avós, tios e meu sobrinho Kauan Gabriel que também fizeram parte da minha caminhada mais que hoje não se encontram neste plano para ver o fechamento desse ciclo na minha vida, estão todos em minhas lembranças com muito carinho, amor e saudade.

RESUMO

ARAÚJO, Jéssica Hanne Gonzaga de. **Principais Marcadores Tumorais utilizados na prática clínica: Uma revisão bibliográfica**. 2013. Monografia do curso de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba- UFPB. João Pessoa, Paraíba.

O câncer é uma doença que vem aumentando de maneira bastante considerável em todo o mundo, principalmente a partir do século passado. Com isso, o uso de marcadores tumorais vem ajudando cada vez mais no auxílio ao diagnóstico bem como o recidivo do câncer além de outros fatores. Os marcadores tumorais, no entanto são componentes celulares, estruturais e bioquímicos que podem definir alterações celulares e moleculares tanto em células normais como naquelas associadas a transformação maligna. Idealmente, um marcador tumoral deveria elevar-se no sangue somente quando ocorresse a presença de tumores e não quando o indivíduo apresentasse alguma outra doença. O valor clínico para qualquer marcador tumoral sempre dependerá de sua sensibilidade, especificidade, bem como de sua aplicação clínica. Até hoje os marcadores conhecidos não são sensíveis o suficiente em triagem populacional ou para diagnóstico primário de câncer porque nem todos os tumores são produtores eficientes de marcadores.

Contudo, esta revisão de literatura visou o uso dos principais marcadores tumorais que são utilizados na prática clínica para o auxílio do curso da doença, medir o efeito do tratamento e para verificar a reincidência do câncer. Todavia, em alguns casos também podem ser úteis para analisar a extensão da doença ou indicar o quanto rápido ele progride.

Podemos destacar entre os marcadores mais usados o PSA para casos de câncer de próstata, o CA-15.3, CEA, MCA no câncer de mama, CA-125 no câncer de ovário entre outros marcadores.

Palavra-chave: Marcadores tumorais, Câncer, Diagnóstico, Tumor

ABSTRACT

Cancer is a disease that is increasing quite considerably around the world, mainly from the last century. Thus, the use of tumor markers is increasingly helping to aid in diagnosis as well as relapsing cancer and other factors. Tumor markers, however are cellular, biochemical and structural changes that can define cellular and molecular both in normal cells such as those associated with malignant transformation. Ideally, a tumor marker should rise in blood only occur when the presence of tumors and when the individual does not present any other disease. The clinical value for any tumor marker always depend on your sensitivity, specificity, and clinical application. Until today known markers are not sensitive enough in population screening or primary diagnosis of cancer because not all tumors are efficient producers of markers.

However, this literature review aimed at the use of the main tumor markers are used in clinical practice to aid in the disease course, measure the effect of treatment and to check the recurrence of cancer. However, in some cases may also be useful for analyzing the extent of the disease state or how quickly it progresses.

We stand among the most commonly used markers PSA cases of prostate cancer, CA-15.3, CEA, MCA in breast cancer, CA-125 in ovarian cancer and other markers.

Keyword: Tumor Markers, Cancer, Diagnosis, Tumor

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1: Progressão do câncer.....	10
FIGURA 2: Representação de massa tumoral.....	11
FIGURA 3: Marcadores Tumorais e órgãos relacionados.....	13

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Histórico dos marcadores tumorais.....	14
TABELA 2: Valores de referência dos principais marcadores tumorais.....	18

LISTA DE ABREVIATURAS

- INCA** – Instituto Nacional do Câncer
- OMS** – Organização Mundial da Saúde
- OPAS** – Organização Pan-Americana da Saúde
- FDA** – *Food and Drug Administration*
- DNA** – Ácido Desoxirribonucleico
- RNA** – Ácido Ribonucleico
- AFP** – Alfafetoproteína
- CEA** – Antígeno carcinoembrionário
- ACTH** – Hormônio Adrenocorticotrófico
- LDH** – Lactato Desidrogenase
- NSE** – Enolase Neuro-Específica
- PAP** – Fosfatase Ácida Prostática
- PLAP** – Fosfatase Alcalina Placentária
- PSA** – Antígeno Prostático Específico
- ALP** – Fosfatase Alcalina
- TS** – Timidilato Sintetase
- CPK-BB**- Creatinina fosfoquinase BB
- GGT** – Gama Glutaril transferase
- β-HCG** – Gonadotrofina Coriônica Humana
- PTHrP** – Proteína relacionada ao Paratormônio
- CA 15.3** – Antígeno do Câncer 15.3
- CA 125** – Antígeno do Câncer 125
- CA 19.9** – Antígeno do Câncer 19.9
- CA 50** – Antígeno do Câncer 50
- CA 75.4** – Antígeno do Câncer 75.4

CA 242 – Antígeno do Câncer 242

CA 27.29 – Antígeno do Câncer 27.29

CA 549 – Antígeno do Câncer 549

DU-PAN -2 – Antígeno glicoproteico do tipo mucinoso

BTA – Antígeno tumoral da bexiga

Obs.: Os restantes das abreviaturas que não se encontram nesta lista já estão autoexplicativas no texto.

Sumário

RESUMO	7
ABSTRACT	8
LISTA DE ILUSTRAÇÕES	9
LISTA DE TABELAS	9
LISTA DE ABREVIATURAS	10
1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1 GERAIS	18
2.2 ESPECÍFICOS	18
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	19
3.1 Os atributos do câncer	19
3.2 MARCADORES TUMORAIS.....	22
3.2.1 Histórico dos marcadores tumorais.....	24
3.2.2 Aplicação clínica e usos potenciais dos marcadores tumorais	25
3.2.3 Marcador tumoral ideal	26
3.2.4 Características dos testes na avaliação dos marcadores tumorais	27
3.2.5 Classificação dos marcadores tumorais	29
3.3 Marcadores enzimáticos	31
3.3.1 Lactato desidrogenase –LDH	31
3.3.2 Enolase Neuro-Específica – NSE	32
3.3.3 Fosfatase Acida Prostática –PAP	32
3.3.4 Fosfatase Alcalina- ALP.....	33
3.3.5 Fosfatase Alcalina Placentária – PLAP.....	33
3.3.6 Antígeno Prostático Específico – PSA.....	33
3.3.7 Timidilato sintetase (TS)	35
3.3.8 CPK-BB- Creatinina fosfoquinase BB.....	35
3.3.9 Gama Glutaril transferase – GGT	36
3.3.10 Tripsina	36
3.3.11 Amilase	37
3.4 Hormônios.....	37
3.4.1 Calcitonina	37

3.4.2 Tireoglobulina	38
3.4.3 Catecolaminas	39
3.4.4 Hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH)	40
3.4.5 Proteína relacionada ao Paratormônio (PTHrP)	40
3.4.6 Serotonina	41
3.4.7 Gonadotrofina Coriônica Humana.....	41
3.5 Antígenos Oncofetais.....	42
3.5.1 Antígeno Carcinoembrionario	42
3.5.2 Alfafetoproteína.....	43
3.6 Antígenos Mucínicos	44
3.6.1 Antígeno Carboidrato 15.3.....	44
3.6.2 Antígeno Carboidrato 19.9	45
3.6.3 Antígeno Carboidrato 125.....	46
3.6.4 Antígeno mucoíde associado ao carcinoma- MCA	47
3.6.5 DU-PAN-2.....	47
3.6.6 Antígenos Carboidrato 50	48
3.6.7 Catepsina D	48
3.6.8 Antígeno Carboidrato 72.4	49
3.6.9 Antígeno carboidrato 242.....	49
3.6.10 Antígeno carboidrato 27.29.....	49
3.6.11 Antígeno carboidrato 549.....	50
3.7 Moléculas do Sistema Imunológico.....	51
3.7.1 Imunoglobulinas.....	51
3.7.2 β 2 microglobulinas	51
3.8 Marcadores genéticos	52
3.8.1 Oncogene N- myc.....	52
3.8.2 Oncogene c-myc.....	53
3.8.3 Gene HER-2-neu	54
3.8.4 p-53.....	54
3.8.5 K-Ras.....	55
3.9 Outros marcadores	56
3.9.1 Ferritina.....	56
3.9.2 Telomerase.....	57

3.9.3 NPM 22	57
3.9.4 Cyfra 21.1	57
3.9.5 BTA.....	58
3.9.6 Cromogramina A.....	58
4.9.7 BRCA 1 e BRCA 2.....	58
4. METODOLOGIA	60
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
6. REFERÊNCIAS.....	62

INTRODUÇÃO

O câncer é o nome que designa um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado de células, que invadem tecidos e órgãos. Podendo se manifestar posteriormente por outras regiões do corpo humano. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores benignos ou malignos. As causas dessa doença são variadas, podendo ser externas ou internas ao organismo, podendo estar às mesmas inter-relacionadas (INCA, 2013). Assim, podemos caracterizar o câncer pela formação de uma população de células anormais que escapam do controle do crescimento e supervisão da imunidade e crescem de uma forma inapropriada às necessidades do órgão (HENRY, 2013).

O câncer segundo a Organização Mundial da Saúde é uma das principais causas de morte no mundo e em 2008 causou 7,6 milhões de mortes em todo mundo cerca de 13% do total de mortes ao todo. Cerca de 70% das mortes por câncer em 2008 ocorreram em países de baixa e média renda, ou seja, países em desenvolvimento. Espera-se que os casos de câncer continuem a aumentar as mortes em todo o mundo e que o número chegue a 13,1 milhões em 2030 (BRASIL, 2013).

O processo de reorganização global pelo detrimento da industrialização determinou grande modificação nos padrões de saúde-doença no mundo. Tal modificação, conhecida como transição epidemiológica, foi caracterizada pela mudança no perfil de mortalidade com diminuição da taxa de doenças infecciosas e aumento concomitante da taxa de doenças crônico-degenerativas, especialmente as doenças cardiovasculares e o câncer. Esta transformação do perfil epidemiológico das populações vem tornando-se, ao longo dos anos, cada vez mais complexa e de difícil entendimento, em função do aparecimento de novas doenças e o ressurgimento de antigos agravos à saúde (GERRA et al., 2005).

Para obter um melhor entendimento sobre os mecanismos fundamentais que regulam a proliferação e a diferenciação celulares, bem como o desenvolvimento de metástase tumoral, só foram possíveis com os requeridos avanços nos conhecimentos em biologia molecular. A proliferação celular normal ocorre de forma controlada pela atuação conjunta de fatores promotores, os oncogenes, e de fatores restritivos, denominados genes supressores. O aparecimento do câncer parece ser

decorrente ou da excessiva ativação ou da alteração de expressão dos oncogenes, da perda de função dos supressores ou de ambos os mecanismos, simultaneamente (ANDRIOLO,2004).

O câncer é uma patologia com localizações e aspectos clínico-patológicos múltiplos e não possui sinais e sintomas patognomônicos podendo ser detectado em seus vários estágios de evolução, tanto histopatológico como clínico. Em grande parte, a dificuldade de seu diagnóstico e a afirmativa de que há suspeita de câncer pode surgir diante dos sintomas os mais variados possíveis (INCA, 2013).

Algumas características são utilizadas como parâmetros para avaliar o impacto na sobrevida dos novos fatores prognósticos pesquisados. Dentre esses, a concentração sérica dos marcadores tumorais vem sendo bastante estudada nos pacientes com câncer (CAPELOZZI, 2001).

Os marcadores tumorais também denominados de marcadores biológicos são macromoléculas que estão 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 (CAPELOZZI, 2001). Os marcadores tumorais funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser produzidos diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (SILVEIRA, 2005). Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas (ALMEIDA, 2004) incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (MATTOS et. al 2005).

Podemos destacar alguns dos principais marcadores tumorais como: AFP (alfafetoproteína); MCA (antígeno mucóide associado ao carcinoma); Cromogranina A; BTA (antígeno tumoral da bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear); Cyfra 21.1; PAP (Fosfatase Ácida Prostática); CA 72.4; β -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); C-erbB-2 (oncogene); LDH (desidrogenase láctica); K-ras; NSE (Enolase NeurônioEspecífica); PSA (antígeno prostático específico); p53 e β 2-Microglobulina(ALMEIDA et al., 2007).

Atualmente, busca-se descobrir um marcador ideal para cada tipo de câncer, o que facilitaria cada vez mais o diagnóstico e prognóstico do câncer. Os valores de diagnóstico e prognóstico dos marcadores são concluídos considerando-se um

painel de marcadores, cujo significado leva em considerações variáveis intrínsecas ao paciente e ao seu histórico de vida (REIS, 2005).

2. OBJETIVOS

2.1 GERAIS

Produzir um levantamento baseado em uma revisão bibliográfica da literatura nacional e internacional, sobre os marcadores tumorais.

2.2 ESPECÍFICOS

- ✓ Analisar o aspecto clínico de cada marcador tumoral;
- ✓ O papel biológico de cada marcador;
- ✓ Triagem(se aplicável), diagnóstico e monitoramento de terapia;

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Os atributos do câncer

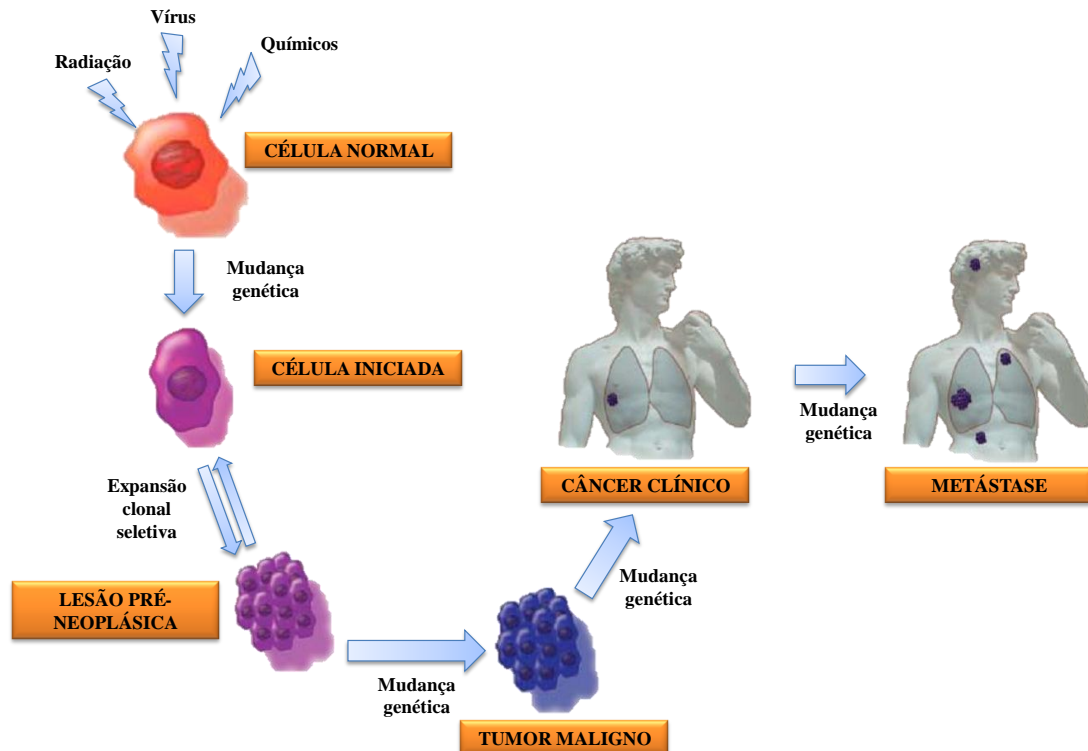
A palavra *câncer* tem origem no latim, cujo significado é caranguejo. Este nome foi adotado porque as células doentes atacam e se infiltram nas células sadias assim como os movimentos dos tentáculos desse crustáceo (ONCOGUIA, 2010).

Câncer é uma enfermidade com origem multifatorial, caracterizada por um crescimento desordenado de células e supervisão da imunidade que podem se disseminar para regiões do corpo além do local da lesão inicial como demonstrado na figura 1. Supõem-se que a natureza silenciosa das lesões e o atraso no diagnóstico são fatores importantes para o alto índice desta doença (SILVA et al., 2009).

Segundo o instituto de oncologia nosso corpo é formado por milhões de células que se multiplicam pelo processo de divisão celular. Na normalidade, este processo é ordenado e controlado, sendo responsáveis pela formação, crescimento e regeneração de tecidos saudáveis. Entretanto existem situações em que as células, por razões variadas, sofrem uma metamorfose tecnicamente chamada de carcinogênese, assumindo características aberrante quando comparadas as células normais, perdendo a capacidade de limitar e controlar seu próximo crescimento levando a formação dos tumores (BRASIL, 2013).

Existem dois tipos de tumores: os benignos e os malignos. Nos tumores benignos as células se proliferam lentamente e são diferenciadas podendo geralmente ser removidas por cirurgia e na maioria dos casos não tornam a crescer. Nos tumores malignos as células crescem rapidamente, tem um aspecto indiferenciado tendo capacidade de invasão para outras regiões do organismo sendo esta à forma que caracteriza o câncer como demonstrado na figura 2. Entre os órgãos que são mais afetados estão o pulmão, a mama, colo do útero, próstata, colón, reto (intestino grosso), pele, estômago, esôfago, medula óssea (leucemias) e cavidade oral (boca). Cada órgão por sua vez pode ser afetado por tipos diferenciados de tumor, menos ou mais agressivos (INCA, 2013).

Figura 1. Progressão do câncer (Fonte: Câncer no Brasil, 2010).

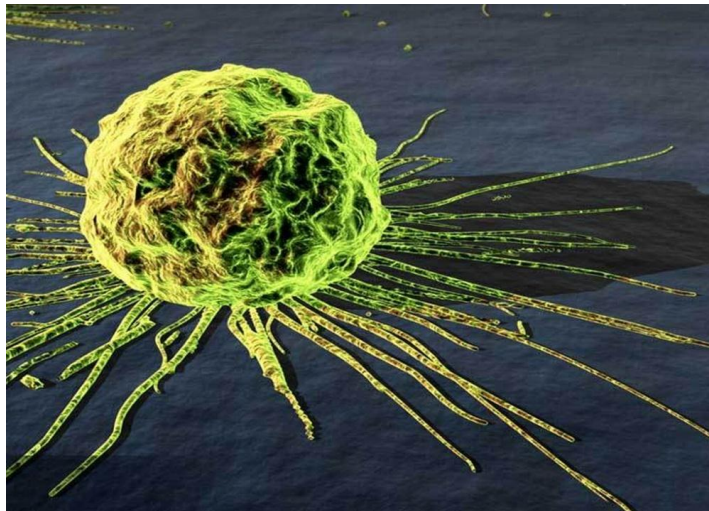


O câncer é responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo ou seja, mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença. Em 2002 ocorrerão 11 milhões de casos novos, alcançará mais de 15 milhões em 2020 (UICC, 2005).

Os fatores de risco entrelaçados para caracterizar a origem de câncer podem ter principalmente dois pontos: endógeno onde está relacionado à gênese (idade, sexo, raça, herança genética, estado nutricional e de saúde geral) e exógenos como o ambiente de consumo (alimentos, medicamentos), o ambiente ocupacional (ação de produtos químicos), o ambiente cultural (estilo e hábitos de vida como tabaco e álcool), além do sócio-econômico (renda, moradia, escolaridade) que estão relacionados aos hábitos de cada indivíduo ou sua disposição a situações que podem predispor o aparecimento do câncer. (MURARA; BISINELLI; ORLANDI, 2009).

O câncer, todavia, constitui um problema de saúde pública para o mundo desenvolvido e também para nações em desenvolvimento, nas quais a soma de casos novos diagnosticados a cada ano atinge 50% do total observado nos cinco continentes, como registrou em 2002 a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2013).

Figura 2: Representação de massa tumoral (Fonte: ODONTOMAGAZINE.COM.BR)



De forma geral, o tratamento padrão para os casos de câncer é cirurgia, quimioterapia e radioterapia. Porém, em alguns casos, o sucesso desses tratamentos é limitado (GAN *et al.*, 2009). Durante as últimas décadas, o aumento do conhecimento dos mecanismos moleculares envolvidos no câncer serve de base para procura de novas estratégias terapêuticas mais eficientes (ROEDER *et al.*, 2009).

3.2 MARCADORES TUMORAIS

Alguns parâmetros para avaliar prognósticos sobre pessoas que se encontram com tumores, são estabelecidos pela obtenção da concentração sérica dos marcadores tumorais, analisando assim a sobrevida destas pessoas (CAPELOZZI, 2001).

Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) fazem parte de componentes celulares, estruturais e bioquímicos, presentes não só em células tumorais como também em todas as células normais (CAPELOZZI, 2001). 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. Estas macromoléculas funcionam como indicadores da presença de câncer, e podem ser formados diretamente pelo tumor ou pelo organismo, em resposta à presença do tumor (SILVEIRA, 2005). Os marcadores tumorais, portanto, podem ser proteínas ou pedaços de proteínas (ALMEIDA, 2004), incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios (MATTOS, 2005).

Sabendo da sua importância por estarem presentes em todo o organismo como vemos na fig. 3, podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico (ALONZO, 2005), além de auxiliar no desenvolvimento de novas modalidades de tratamento (PACHECO, 2002).

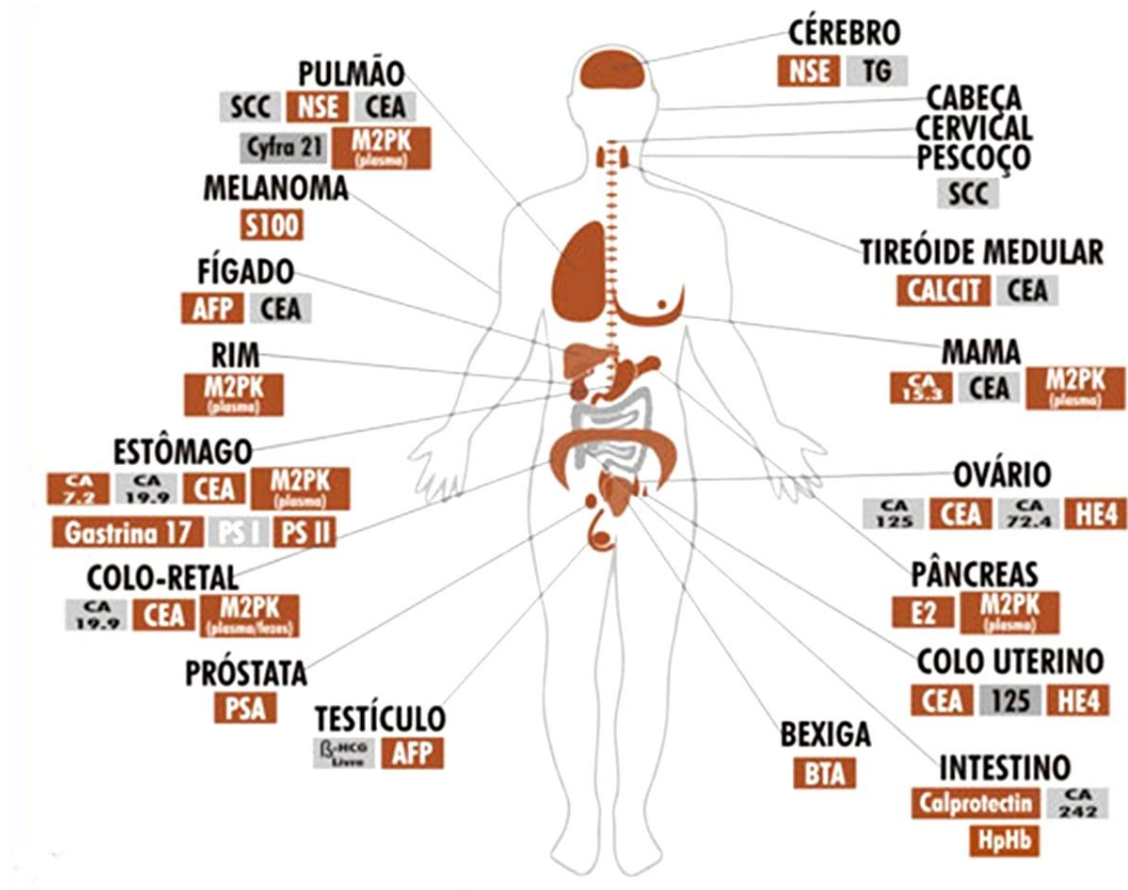
Podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunoistoquímicos nos tecidos ou no sangue, e por testes genéticos para pesquisas de oncogenes, genes supressores de tumores e alterações genéticas (MATTOS, 2005). Todos os marcadores tumorais possuem seus valores de referência determinado. As taxas acima do valor de referência determinados apresentadas por pacientes, devem então serem investigadas. (ALMEIDA, 2004)

Existem dois tipos de marcadores tumorais: 1) marcadores intermediários, que medem alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; 2) marcadores diagnósticos, presentes em associação com a malignidade (CAPELOZZI, 2001).

A identificação e validação para uso clínico do marcador, portanto se faz de um processo de diversas etapas que estão listadas a baixos:

1. Identificação inicial feita em linhagens celulares do tumor em questão;
2. Teste do marcador em tecido proveniente de biópsias de pacientes com diagnóstico estabelecido do tumor em questão;
3. Teste em biópsias de tecidos normais e com processo inflamatório;
4. Teste em escarro, sangue ou urina para validação como teste não invasivo que possa ser usado em população de alto risco.

Figura 3 : Marcadores tumorais e órgãos relacionados (Fonte: ALMEIDA et al., 2007).



3.2.1 Histórico dos marcadores tumorais

Falar sobre o histórico dos marcadores tumorais, nada mais é importante do que ressaltar quais foram os pioneiros a mencionar a existências de substâncias que eram produzidas pelos tumores, os quais poderiam ajudar em seu diagnóstico como esta disposto abaixo na tabela 1.

Tabela 1: Histórico dos marcadores tumorais(Fonte: ALMEIDA et al., 2007).

ANO	HISTORICO
1847	Sir Bence Jones identificou uma proteína específica na urina de doentes com mieloma múltiplo.
1867	Foster assinalou a importância da amilase e da amilase na neoplasia de pâncreas.
1930	Reconhecimento da fosfatase ácida e alcalina nas neoplasias da próstata e sarcomas osteogênicos, respectivamente.
1950	Importância das enzimas glicolíticas nas metástases hepáticas.
1965	Identificação do antígeno carcinoembrionário (CEA) no feto.
1969	E R. Heubner e G. Todaro identificaram oncogenes.
1975	H. Kohler e G. Milstein - importância dos anticorpos monoclonais.
1979	Wang et al. identificaram o antígeno prostático específico (PSA).
1981	Identificação do CA 19.9, por Koproski et al.; e do C-erb B-2, por Shih et AL.
1984	Identificação do CA 15.3 por Kufe e Hilkens.
1987	Identificação do CA 125 por Bray et al.

Na história sobre a primeira evidência dos marcadores tumorais, o primeiro marcador descrito conforme a história foi a proteína de Bence-Jones, em 1847, quando sua presença na urina passou a ser evidência diagnóstica do mieloma múltiplo, para tanto foram necessários 100 anos antes para que a natureza química exata desta proteína fosse esclarecida, através dos trabalhos dos pesquisadores Porter, Edelman e Poulik, que ganharam o prêmio Nobel de Medicina por identificarem a proteína de Bence-Jones como sendo a cadeia leve de imunoglobulina (Kappa ou Lambda) livre, produzida pelos plasmócito (FERRAZ, 2004).

A história dos marcadores tumorais pode ser dividida em cinco fases distintas, onde a primeira fase tem início com a descrição da própria proteína de Bence-Jones, indo de 1846 a 1928. A segunda se caracterizou pela aplicação dos hormônios, enzimas, isoenzimas e outras proteínas como auxiliares para o diagnóstico de neoplasias. Esta fase compreende o período de 1928 a 1963. O início do terceiro período é marcado pelas descobertas da alfa-fetoproteína e do antígeno carcinoembrionário, em 1963 e 1965, respectivamente. Foi nesta fase, de 1963 a 1975, que se criou o termo marcadores oncofetais. O quarto período começou em 1975, com o desenvolvimento dos anti-corpos monoclonais e sua aplicação na detecção de antígenos específicos derivados de linhagens celulares neoplásicas. Esta foi à era dos antígenos CA 125, CA 15-3, CA 549, entre outros (FERRAZ, 2004).

A partir de 1980, teve início o quinto período da história dos marcadores tumorais pelo uso associado de sondas moleculares e anticorpos monoclonais com a finalidade de detectar alterações cromossômicas, o que possibilitou o estudo dos oncogenes e dos genes supressores (FERRAZ, 2004).

3.2.2 Aplicação clínica e usos potenciais dos marcadores tumorais

A detecção de alterações celulares originadas pela expressão desregulada das oncoproteínas virais pode vir a caracterizar marcadores de progressão tumoral e contribuir, desta forma, para a identificação de populações celulares com maior risco

de progredirem para o câncer do colo uterino. A identificação e o estabelecimento do padrão de alteração destes fatores poderão definir marcadores com alto poder preditivo positivo. A utilização destes marcadores complementara o resultado de outros exames de triagem na identificação de lesões com maior risco de progressão maligna. (VON et al., 2006)

Os marcadores tumorais podem ser utilizados para diversas utilidades, tais como:

- Triagem populacional;
- Diagnóstico diferencial em pacientes sintomáticos;
- Estadiamento clínico;
- Estabelecimento do diagnóstico;
- Monitorização da eficiência terapêutica;
- Localização de metástases;
- Tratamento (imunorradioterapia);
- Detecção precoce da recorrência (grande utilidade).

3.2.3 Marcador tumoral ideal

Para ser ideal, um marcador tumoral tem que possui relação direta com o processo maligno, correlacionar-se com a massa tumoral, permitindo assim à caracterização do tipo de tumor, a localização, o estadiamento do tumor, bem como fornecer uma avaliação prognostica do tumor em questão (TERMINI et al. 2008).

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. Muitas 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. (MASSABKI OS, 2011)

3.2.4 Características dos testes na avaliação dos marcadores tumorais

Os marcadores tumorais podem ser detectados em fluidos corpóreos, amostras de tecidos ou estrato de tecidos. Os corantes histoquímicos estão entre os primeiros marcadores tumorais usados, estes são provenientes de reações químicas usadas essencialmente em secções de tecidos que revelam a presença ou ausência de substâncias que os tumores podem produzir, como exemplo os marcadores mucínicos (HENRY, 1995).

O ideal seria que um marcador tumoral necessitasse elevar-se no sangue somente em pacientes com tumores malignos, e não deveriam elevar-se em indivíduos saudáveis com doenças inflamatórias ou infecciosas. Além disso, um marcador tumoral deveria aumentar no estágio inicial da doença, permitindo a detecção do tumor e a implantação da terapia adequada (SEDREZ et al., 2007).

Ainda que nenhum marcador tumoral descrito até hoje reúna todas essas características, progressos científicos têm sido contínuos. Todos os produtos de células circulantes, incluindo DNA/RNA, proteínas (enzimas, proteínas séricas, metabólitos, receptores, proteínas carcinoembrionárias, oncoproteínas e proteínas codificadas por genes supressores) e as próprias células tumorais, podem ser usados como marcadores tumorais se ligados com eventos que envolvam à formação ou crescimento do tumor (SEDREZ et al., 2007)..

As concentrações de marcadores tumorais séricos são determinadas pela proliferação do tumor, volume, atividade proteolítica e liberação de células tumorais (SEDREZ et al., 2007).

A consolidação da automação para testes laboratoriais facilitou a análise de uma larga variedade de analitos com o mesmo grau de precisão, sensibilidade e exatidão. Essa sensibilidade aumentada dos ensaios analíticos fez os testes sorológicos laboratoriais muito superiores a outras avaliações clínicas baseadas em métodos físicos (SEDREZ et al., 2007).

O valor clínico de qualquer marcador tumoral dependerá de sua sensibilidade, especificidade, bem como de sua aplicação clínica (SEDREZ et al., 2007).

Tabela 2: Valores de referência dos marcadores tumorais mais usados na rotina clínica (Fonte: Adaptado de Roche Diagnostics 2007).

Teste	Valor de referência	Observações
Alfafetoproteína	Até 7,0 ng/mL em indivíduos saudáveis Valor mediano de AFP nas semanas de gestação 14ª : 27,9 ng/mL 15ª : 30,9 ng/mL 16ª : 36,1 ng/mL 17ª : 40,4 ng/mL 18ª : 48,3 ng/mL 19ª : 54,8 ng/mL	Intervalo de Confiança de 95%
CA 125	Até 35 U/mL.	Intervalo de Confiança de 95%. Achados > 35 U/mL indicam que a doença ainda está presente.
CA 15-3	Até 25 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CA 19-9	Até 27 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CA 72-4	Até 6,9 U/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
CEA	Até 3,4 ng/mL não fumantes Até 4,3 ng/mL fumantes	Intervalo de Confiança de 95%.
NSA	Até 16,3 ng/mL	Intervalo de Confiança de 95%.
PSA Total	VR usual: até 4,0 ng/mL 40 a 49 anos: 0,0 a 2,5 ng/mL 50 a 59 anos: 0,0 a 3,5 ng/mL 60 a 69 anos: 0,0 a 4,5 ng/mL 70 a 79 anos: 0,0 a 6,5 ng/mL	O ajuste do valor de referência por faixa etária aumenta a especificidade do teste.

3.2.5 Classificação dos marcadores tumorais

Podem ser vários tipos de moléculas, entre elas:

- **Antígenos Oncofetais:** são antígenos de diferenciação presentes durante o desenvolvimento fetal, mas que normalmente não são expressos na vida adulta. Esses antígenos (AFP e CEA), no entanto, são expressos por células tumorais (MEDICAL IMMUNOLOGY, 2013).
- **Enzimas e Isoenzimas:** Os marcadores tumorais enzimáticos, tem se mostrado uma importante ferramenta de diagnóstico diferencial de tumores, já que a seu elevado aumento está relacionado a um tumor. As enzimas produzidas pelo tumor estão em maior quantidade no interior da célula e dentro de organelas, no qual quando ocorre necrose tumoral ou alteração da permeabilidade celular eles são liberadas na corrente sanguínea. Recentemente, as isoenzimas se tornaram os candidatos a serem os mais promissores marcadores enzimáticos, como eles presumivelmente representam produtos onde a síntese é dirigida por recente ativação dos genes como resultado de malignidade e transformação celular. Um esforço, portanto, tem sido feito para combinar múltiplas enzimática para testes estatisticamente específicos com eficiente predição (hinmoy Kumar Bose; Manju Mukherjea).
- **Hormônios e seus receptores:** A dosagem de alguns hormônios também pode ser utilizada para a detecção e monitorização de determinados tumores. O envolvimento dos hormônios como marcadores tumorais pode ocorrer de duas maneiras distintas: por produção aumentada pelo tecido endócrino normalmente produtor ou pela produção ectópica, por tecido normalmente não produtor de hormônios. Estas duas formas podem ser exemplificadas pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) presente tanto no de tumor da hipófise quanto no tumor de células pequenas do pulmão. (ANDRIOLO *et al.*, 2013).
- **Glicoproteínas e Mucinas:** Determinados antígenos presentes na superfície da célula neoplásica, tais como CA 125, CA 15-3 e CA 19-9, podem ser utilizados como marcadores tumorais e, em geral, apresentam melhor

sensibilidade e especificidade do que os antígenos oncofetais. Constituem-se em proteínas de elevado peso molecular e altamente carboidratadas (ANDRIOLO, 2013).

- **Marcadores Genéticos:** Marcadores genéticos passaram a ser considerados como possuindo grande potencial diagnóstico como indicadores de neoplasias. Dentre estes marcadores, destacam-se os oncogenes, os genes supressores e os produtos protéicos dos oncogenes. É sabido que podem ser necessárias várias alterações genéticas para que uma célula normal se transforme em neoplásica, dessa forma, a possibilidade de identificação destas alterações pode se tornar em instrumento para o estabelecimento precoce do risco de ocorrência de câncer. Atualmente, cerca de 40 oncogenes estão identificados, dos quais muito poucos já podem ser utilizados como marcadores tumorais (ANDRIOLO, 2013).

3.3 Marcadores enzimáticos

3.3.1 Lactato desidrogenase –LDH

A Lactato desidrogenase (LDH) é um dos sistemas enzimáticos preferencialmente produzidos por células neoplásicas. Muitos estudos clínicos têm sido realizados tentando estabelecer o papel do nível sérico de LDH como marcador de atividade tumoral e seu papel como fator prognóstico independente de outros parâmetros clínicos. Desta maneira, o nível sérico de LDH no diagnóstico, por ser um método laboratorial simples, embora não específico, estabelece ser um bom marcador de atividade tumoral (SIMOES, 2013).

A LDH é uma enzima tetramérica que apresenta 5 isoenzimas que catalisam a conversão de lactato a piruvato em todos os tecidos. Essas isoenzimas são encontradas em concentrações variadas nesses tecidos. (TURK *et al.*, 1997)

A elevação da LDH em neoplasias é bastante inespecífica e têm sido observado em mais de uma neoplasia, como leucemias, linfomas não Hodgkin, câncer de fígado, testículo, mama, estômago, cólon, pulmão e neuroblastoma. O nível sérico da enzima relaciona-se com a massa tumoral e é útil como indicador prognóstico para progressão da doença. O seu valor na monitorização da terapia é bastante limitado. As isoenzimas fornecem especificidade apenas marginal para comprometimento de órgãos. Por exemplo, a elevação da isoenzima LDH-5 está associada com metástases hepáticas; a elevação de LDH-5 no líquido pode ser uma indicação precoce de metástases no sistema nervoso central (ALMEIDA, 2010).

As enzimas-chave do processo glicolítico, lactato desidrogenase (LDH) está a emergir como o alvo mais interessante para o desenvolvimento de inibidores. LDH catalisa a conversão da piruvato de lactato, utilizando NADH como um cofator. Este é o último passo da glicólise e não é ativo em células normais, em condições de normalidade funcional atividade e o suprimento de oxigênio suficiente. A enzima LDH ativa é uma tetrâmero composto por dois tipos de subunidades (A e B), com a diferentes propriedades cinéticas e regulamentares (GRANCHI *et al.*, 2010).

3.3.2 Enolase Neuro-Específica – NSE

A Enolase Neuro Específica é a forma neuronal da enzima glicolítica enolase, que é intracitoplasmática e é encontrada quase exclusivamente nos neurônios e nas células de origem neuroendócrina, existindo portanto quantidades desprezíveis no sangue periférico. Esta enzima possui uma forma dimérica composta por duas subunidades γ , que faz a conversão do 2-fosfoglicerato em fosfoenolpiruvato (JOHSSON, 2000).

A variedade de sua concentração encefálica está entre 0,4% a 2,2% e podem representar até 4% do total de proteínas solúveis em alguns neurônios. Em cérebros adultos, altas concentrações de NSE são encontradas na substância cinzenta, ao passo que são baixas as concentrações na substância branca. A NSE também está presente em hemácias e mesmo uma mínima hemólise pode aumentar a NSE sérica. Esta enzima tem alta estabilidade em fluidos biológicos e pode difundir-se facilmente do meio extracelular para o líquido, podendo, então, ser mensurada nesse líquido e no sangue. Atinge o sangue uma vez que, na lesão hipóxica/isquêmica, existe quebra da integridade da barreira hemato-encefálica, possuindo uma meia-vida de aproximadamente 24h (LIMA, 2004). A NSE também tem importância como fator de prognóstico nos casos de parada cardiopulmonar, como avaliador dos danos cerebrais, em que determinações precoces de NSE séricas dão grande informação no prognóstico da evolução da doença. A NSE é um conhecido indicador de lesão cerebral isquêmica (LIMA, 2004).

3.3.3 Fosfatase Ácida Prostática –PAP

A fosfatase ácida prostática (PAP) constitui um valioso auxiliar no diagnóstico precoce do câncer prostático, considerado atualmente uma das formas neoplásicas de maior morbidade (ROSA, 2005). A fosfatase ácida prostática foi o primeiro marcador tumoral a ser utilizado no câncer de próstata. A PAP possui limitações, pois costuma apresentar-se elevado apenas nos estágios mais avançados do câncer de próstata, sendo de muita utilidade o monitoramento do mesmo nos estágios iniciais. Podem estar também elevado em outras situações, como na doença de Paget, osteoporose, hiperparatireoidismo e hiperplasia prostática. Outra limitação é

o aparecimento deste marcador em outras neoplasias. Após o surgimento do PSA (antígeno prostático específico) como marcador para o câncer de próstata, o uso da PAP caiu em desuso (ROSA, 2005)

3.3.4 Fosfatase Alcalina- ALP

A fosfatase alcalina (ALP) corresponde a um grupo de enzimas que estão estreitamente relacionadas e se dá atividade máxima quando o pH esta em torno de 10. Esta enzima, no entanto, é encontrada em vários tecidos, sendo suas maiores concentrações observadas no fígado e no epitélio do trato biliar, no osso, na mucosa intestinal e na placenta. Entre eles o fígado e o osso constituem os dois tecidos mais comumente responsáveis pela elevação da fosfatase alcalina. Esta enzima é constituídas de varias isoenzimas, sendo que cada uma das suas fontes produtoras produz uma isoenzima diferente (PEREIRA, 2008).

3.3.5 Fosfatase Alcalina Placentária – PLAP

A Fosfatase alcalina placentária é uma enzima sintetizada pelo trofoblasto e está elevada em soros de mulheres grávidas sendo reconhecida assim como um do primeiro marcador tumoral oncofetal. Encontra-se elevada numa variedade de neoplasias incluindo câncer de ovário, pulmão, gastrintestinal, 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 (VALENTE V; MASSABKI OS, 2011).

3.3.6 Antígeno Prostático Específico – PSA

Antígeno prostático específico (PSA) é uma protease da família das caliceinas sintetizada no epitélio prostático tendo sua excreção no fluido seminal. A

principal função é a liquefação do fluido seminal ou seja solubilizar o esperma após a ejaculação, portanto, sua concentração no plasma é normalmente pequena. Eleva-se frequentemente na hiperplasia benigna, na prostatite e, principalmente, com altos níveis séricos nos portadores do carcinoma da próstata (ARRUDA, 2003) .

Descoberta em 1979 e obtida a aprovação pela FDA (Food and Drug Administration), nos Estados Unidos, em 1986, até os dias de hoje, tornou-se ferramenta valiosa para diagnóstico precoce, tratamento e seguimento de pacientes com neoplasia prostática maligna. A utilização do PSA como triagem para detecção da neoplasia maligna de próstata foi responsável pela mudança do perfil desta doença. Atualmente, nos Estados Unidos, a maioria dos pacientes que recebe esse diagnóstico tem doença localizada. Para melhorar a sensibilidade (porcentagem de homens com a doença nos quais há alteração do PSA) e a especificidade (porcentagem de homens sem a doença nos quais o PSA permanece inalterado) da dosagem sérica do PSA para diagnóstico de câncer prostático, foram introduzidos novos parâmetros utilizando-se isoformas do PSA, nível sérico dele, volume prostático, ajuste pela idade e cinética de elevação (BORGES, 2013). O nível mais aceito como limite superior da normalidade para o PSA é de 4ng/ml. A combinação dos níveis séricos de PSA com o toque retal é a maneira mais eficaz de identificação da existência de carcinoma prostático nos pacientes (HENHY, 2013). Estes exames, além do baixo custo, possuem boa sensibilidade e especificidade.

A medida do PSA é fundamental para o estadiamento do paciente com carcinoma de próstata. Vários estudos mostraram que cerca de 80% dos pacientes com concentração de PSA menor do que 4ng/mL possuem tumor restrito à próstata. Por outro lado, metade dos pacientes com PSA maior do que 10ng/mL apresentam extensão extra-capsular, e a maioria dos pacientes com PSA superior a 50ng/mL apresenta metástases para linfonodos pélvicos. Entretanto, exceto para valores extremos, o PSA não é suficientemente preciso para, de maneira isolada, estadiar o paciente (ALMEIDA et al., 2007).

Para um paciente submetido à prostatectomia radical espera-se que este apresente PSA próximo a zero (até 0,2ng/mL) após o procedimento, já que toda a próstata teria sido removida. Vários estudos demonstraram que elevações dos níveis de PSA após a prostatectomia ocorrem meses a anos antes dos sinais clínicos de recorrência, indicando persistência da doença (GUIMARÃES, 2002).

O uso do PSA para detectar câncer de próstata é uma prática mundial. Recentemente estudos epidemiológicos mostraram uma diminuição na mortalidade por esta doença de mais de 20%, onde o PSA foi rotineiramente dosado (MIOTTO JR, 2004). O PSA é de grande utilidade clínica, pois serve para detecção precoce do carcinoma prostático, estadiamento da neoplasia, avaliação prognóstica e monitorização da resposta terapêutica (BOGLIOLO, 2000). Desta forma, o PSA é considerado o mais importante marcador para detectar, estagiar e monitorizar o câncer de próstata.

3.3.7 Timidilato sintetase (TS)

A timidilato sintetase é uma proteína de aproximadamente 36 kDa e que catalisa a metilação redutiva deoxiuridina-monofosfato (dUMP) para deoxitimidina-monofosfato (dTMP), fornecendo timidina para síntese de DNA (CARRERAS; SANTI, 1995).

Em pacientes portadores de câncer colorretal disseminado observara-se o aumento da expressão intratumoral do RNAm da timidilato síntese (LEICHMAN, 1997). Alguns estudos demonstraram que ocorre uma correlação entre a expressão intratumoral da TS e à resposta a quimioterapia com 5-FU na doença metastática, no qual obteve um avanço significativo no aumento da sobrevida, se tornando um bom marcador de curso terapêutico do câncer colorretal (ASCHELE, et al., 1999). Estando hoje o TS sendo base de estudos na avaliação do câncer colorretal localizado e disseminado além de seu valor prognóstico como fator preditivo a quimioterapia adjuvante (ASCHELE et al., 1999).

3.3.8 CPK-BB- Creatinina fosfoquinase BB

A Creatina fosfoquinase BB (CK-BB) é uma isoenzima da família CK bastante importante no diagnóstico clínico (PEREIRA, 2008). É encontrado predominantemente no tecido cerebral e não está normalmente presente em quantidades mensuráveis no soro de adultos normais. Seus níveis séricos, no entanto, pode aumentar após danos severos aos tecidos contendo CK-

BB. Elevações nos níveis séricos de CK-BB estão associados com o câncer da mama, do ovário, da próstata, do cólon e outros carcinomas gastrointestinais e para o carcinoma anaplásico de células pequenas do pulmão (SCRIPPSLABS, 2013). Os níveis séricos de CK-BB também são medidos em conjunção com as outras isoenzimas de CK-MB, CK-MM e, para ajudar no diagnóstico de enfarte do miocárdio (SCRIPPSLABS, 2013).

3.3.9 Gama Glutaril transferase – GGT

As Pessoas que se encontram com câncer de fígado apresentam níveis altos de GGT (gama-glutamil transferase) em seu sangue. Testes seriados de GGT podem ajudar a monitorar o quão bem o tratamento está funcionando. Após o término do tratamento, o seguimento com dosagens de GGT podem detectar o retorno da doença , se tornando assim um bom marcador de monitoramento de recidiva do câncer (ONCOGUIA, 2013).

3.3.10 Tripsina

O marcador tumoral Tripsina é uma enzima proteolítica pertencentes ao grupo das serino-proteases que se caracterizam por um resíduo de serina no seu centro ativo (SOARES et al.,1998) normalmente produzida pelo pâncreas. Essa família é amplamente difundida na natureza e possui diversas funções, tais como: digestão intestinal, lise celular de organismos invasores, coagulação sanguíneas, dissolução de coágulos sanguíneos, fertilização entre outros processos fisiológicos (SOARES et al., 1998). Muitos estudos demonstram que os níveis de tripsina habitualmente caem em pessoas com câncer de pâncreas, permitindo assim seu uso para auxiliar no diagnóstico (ONCOGUIA, 2013).

3.3.11 Amilase

A enzima amilase pertence à classe das hidrolases, sendo encontrada principalmente no pâncreas e nas parótidas, possuindo função de hidrolisar amido, mono e dos polissacarídeos (PEREIRA, 2008). A amilase mesmo não possuindo especificidade, é importante no acompanhamento de pacientes que sofrem com carcinoma na cabeça do pâncreas (PEREIRA, 2008).

3.4 Hormônios

3.4.1 Calcitonina

A Calcitonina é um hormônio polipeptídico, é composto por 32 aminoácidos, cuja secreção é originária preponderantemente das células C ou parafoliculares tiroideanas. Sua secreção é estimulada pelo cálcio. É um hormônio da tireoide cuja função fisiológica é antagonizar o hormônio paratireoidiano. Sua principal função é a inibição da reabsorção óssea pela regulação do número e atividade de osteoblastos. Seu valor de referência é 19pg/mL para homens, e 14pg/mL para mulheres (ALMEIDA, 2004).

Do ponto de vista terapêutico, tem aplicações para o controle da hipercalcemia e também como agente anti-reabsortivo ósseo, já do ponto de vista diagnóstico, a calcitonina representa ser um bom marcador tumoral para o diagnóstico e seguimento de pacientes portadores de carcinoma medular de tiróide (CMT) (HAUACHE, 2003)

Apesar da calcitonina ser reconhecidamente um marcador tumoral para CMT, outras doenças podem ser acompanhadas de elevação dos níveis séricos de calcitonina, tais como carcinoma pulmonar, síndrome carcinóide, carcinoma de mama e outras (SALLER, 2002)

É utilizado no diagnóstico precoce em doentes de risco, possuindo sensibilidade de 90% para detecção deste tumor em indivíduos com história familiar e/ou síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo II, com relevância na sobrevida pós-tiroidectomia precoce. É interessante mencionar que alguns pacientes têm

valores normais de calcitonina basal, mas em testes de provocação com cálcio e/ou pentagastrina se tornam positivos (ALMEIDA et al., 2007). Este hormônio pode se tornar elevado em pacientes com uma taxa elevada de reposição óssea associada a metástases esqueléticas (ALMEIDA, 2004).

Em outras doenças podemos obter níveis elevados de calcitonina no organismo, tais como: anemia perniciosa, insuficiência renal crônica, cirrose alcoólica, hiperparatireoidismo, doença de Paget do osso e síndrome de Zollinger-Ellison, podendo estas serem causas de falso-positivos de carcinoma medular da tireoide (ALMEIDA, 2004).

3.4.2 Tireoglobulina

Secretada exclusivamente pelas células foliculares tireoidianas, normais ou neoplásicas, a tireoglobulina é uma glicoproteica. A tireoglobulina é um marcador tumoral extremamente sensível e específico para detecção de doença residual (COOPER, 2006).

No período do pré-operatório, 2/3 dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide apresentam tireoglobulina elevada, o que pode ser um indicativo de um tumor bem diferenciado; entretanto a dosagem pré-operatória de tireoglobulina não é recomendada, exceto nos casos em que há dúvida diagnóstica (quando não se conhece exatamente a natureza da lesão) ou em tumores grandes com risco de diferenciação (COOPER, 2006).

O grau de elevação da Tg após estímulo também é um indicador do grau de diferenciação do tumor. Tumores bem diferenciados apresentam uma elevação de cerca de 10 vezes nos níveis séricos de tireoglobulina após estímulo com TSH, em relação aos valores basais (inibidos), enquanto uma elevação menor que 3 vezes é um forte indício de desdiferenciação tumoral (SARTORIO, 2005).

Em pessoas com doença residual, os níveis absolutos de tireoglobulina durante o seguimento podem sugerir o local da doença, embora geralmente sejam necessários estudos de imagem para definir o sítio das metástases com segurança. Assim, valores de tireoglobulina discretamente elevados até a faixa dos 20-30ng/mL indicam geralmente metástases para gânglios linfáticos regionais; níveis na casa das centenas (100-300ng/mL) geralmente indicam metástases pulmonares; e níveis

extremamente elevados (acima de 1.000ng/mL) sugerem acometimento ósseo (Cooper, 2006).

3.4.3 Catecolaminas

As catecolaminas são uma família de hormônios que abrangem a adrenalina, noradrenalina e dopamina (SAÚDE DIRETA, 2013). São sintetizadas na medula adrenal, no sistema nervoso simpático e no cérebro. Influenciam praticamente todos os tecidos e estão envolvidos, juntamente com outros sistemas hormonais e neurais, na regulação de uma ampla variedade de processos fisiológicos (SAÚDE DIRETA, 2013).

As catecolaminas e os seus metabólitos metanefrinas e normetanefrina são secretados em quantidades crescentes em diversas doenças, podem ser utilizadas para fins de diagnóstico. Neste conjunto, o diagnóstico, bem como o acompanhamento das doenças tumorais do sistema nervoso são de especial importância. Aplica-se principalmente ao feocromocitoma, mas também ao neuroblastoma e ao ganglioneuroma (SAÚDE DIRETA, 2013). São descritos tumores malignos em 10% dos feocromocitomas. Além disso, pode ser observado um aumento das catecolaminas e dos seus metabólitos, metanefrina e normetanefrina, no carcinóide. Ambas as substâncias quando dosadas juntas, em urina 24 horas, fornecem as metanefrinas fracionadas e totais (SAÚDE DIRETA, 2013). Dados obtidos nos últimos anos têm mostrado que as metanefrinas no plasma são o melhor marcador para o diagnóstico e acompanhamento do feocromocitoma (SAÚDE DIRETA, 2013). Lembrando que, as catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) são hormônios neurotransmissores.

A dosagem bioquímica de catecolaminas plasmáticas e de metanefrinas, normetanefrinas e do ácido vanilmandélico na urina de 24 horas são usados para evidenciar a hipersecreção de epinefrina e norepinefrina. Para que sejam efetivados essas dosagens ocorre à necessidade de dieta específica e restrição de alguns medicamentos (SAÚDE DIRETA, 2013).

3.4.4 Hormônio Adrenocorticotrópico (ACTH)

O ACTH é um hormônio polipeptídico com 39 aminoácidos e peso molecular de 4,5 kd, produzindo pelas células corticotrópicas da região anterior da hipófise (LUIZ MEIRA, 2013).

Elevados níveis séricos de ACTH podem ser resultado de produção hipofísica, onde níveis superiores a 70 pg/mL, pelo método de rádioimunoensaio, sugerem produção ectópica assim como falha do teste de supressão com dexametasona é também indicado de produção ectópica. Cerca de 50% da produção ectópica de ACTH se deve a carcinoma de pequenas células do pulmão (LUIZ MEIRA, 2013).

Um pequeno número de pacientes com diagnóstico de carcinoma de pequenas células de pulmão pode produzir um precursor do ACTH, pré-ACTH, com peso molecular de 22 kd e 5 % de bioatividade (LUIZ MEIRA, 2013).

Outros tumores também associados a esta condição incluem câncer de pâncreas, mama, estômago, e ainda doenças como hipertensão, diabetes mellitus e estresse (LUIZ MEIRA, 2013).

Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) também podem ser úteis no diagnóstico diferencial dos tumores neuroendócrinos (KASPRZAK, 2007).

3.4.5 Proteína relacionada ao Paratormônio (PTHrP)

A proteína relacionada ao paratormônio (PTHrP) foi inicialmente descrita em pacientes com câncer que apresentavam hipercalcemia. O PTHrP apresenta características estruturais e funcionais semelhantes ao paratormônio, sendo ambos potentes indutores de osteoclastogênese. PTHrP induz a produção de RANKL por osteoblastos, o qual ativa a diferenciação de pro-osteoclasto em osteoclastos (LIAO;McCAULEY, 2006).

A ação dessa proteína é realizada via seu receptor PTH-PTHrP tipo I (PTH-PTHrP-1R), o qual também é ativado pelo PTH nativo, visto a similaridade estrutural compartilhada entre PTH e PTHrP. A sua expressão em metástases ósseas vem sendo correlacionada com aumento da destruição óssea e crescimento tumoral (IDDON et al., 2000; KITAZAWA et al., 2002; LIAO;McCAULEY, 2006). Mesmo com

a importância dessa proteína na progressão de várias lesões ósseas ainda existem poucos estudos da expressão em cistos e tumores odontogênicos (OHTSURO, 2005) .

3.4.6 Serotonina

O diagnóstico da serotonina pode ser medido no soro ou em urina, esta concentração é útil para o controle de tumores carcinóides, onde ocorre a produção e metabolismo da serotonina e 5-HIAA do tecido altamente dependente originário do tumor. No apêndice ou em tumores do cólon, também são reproduzidos mas em relação a outros órgãos muita pouca serotonina é metabolizada a 5-HIAA. No tumor carcinóide brônquico, estômago, intestino delgado, pâncreas e vesícula produz muita serotonina sendo a mesma metabolizada a 5-HIAA. Tumores retais raramente produzem excesso de ambas as substâncias (COSTA RICA, 2013).

3.4.7 Gonadotrofina Coriônica Humana

O β -HCG ou Gonadotrofina Coriônica Humana é um hormônio que é utilizado como marcador tumoral em homens para diagnóstico do câncer testicular. Durante o tratamento, testes seriados de β -HCG são utilizados para medir a resposta ao tratamento (LABVW, 2013). A gonadotrofina coriônica humana é uma glicoproteína composta por duas subunidades: α - partilhada por outros hormônios hipofisários; e β - específica com 24-34 Kd e com meia-vida de 18-36 horas (ALMEIDA et al., 2007)

Mais designadamente a fração beta (β -HCG) é utilizada para diagnóstico, monitorização e prognóstico de pacientes com tumores de células germinativas (testículo e ovário) (ALMEIDA , 2004). Todos os pacientes com coriocarcinoma apresentarão elevação da β -HCG, contra apenas 40% a 60% dos pacientes com carcinoma embrionário. Cinco a 10% dos pacientes com seminomas puros podem apresentar níveis de β -HCG detectáveis (ROSA, 2005). Esta glicoproteína também é usada como teste de gravidez, pois detecta gravidez normal após sete dias que ocorreu a implantação(ALMEIDA , 2004).

3.5 Antígenos Oncofetais

3.5.1 Antígeno Carcinoembrionário

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é o protótipo do marcador tumoral que tem sido extensivamente estudado desde sua identificação, em 1965. Ele foi descrito originalmente como presente em adenocarcinoma de cólon e reto (ALMEIDA et al., 2007) e em cólon fetal, mas ausente em tecido colônico adulto normal. Ultimamente, sabe-se que o CEA é produzido pelas células da mucosa gastrintestinal, tem peso molecular de aproximadamente 200Kd e faz parte da família das imunoglobulinas (GUIMARAES, 2002). Seu valor de referência é 3,5ng/mL em não-fumantes e 7ng/mL em fumantes (KASPER, 2004).

Quando se tem uma neoplasia maligna, níveis elevados de CEA são detectados em 9% dos teratomas de testículo, e em aproximadamente 85% dos casos de carcinoma colorretal metastático. Níveis elevados de CEA são também encontrados em outras neoplasias malignas, como por exemplo, pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrintestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireoide (50% a 70%), cérvix (42% a 50%) e mama (30% a 50%). A sensibilidade do CEA oscila em torno de 40% a 47% e a especificidade, 90% a 95% para câncer colorretal; e 80% a 84% e 95% a 100% para câncer recorrente (ALMEIDA et al., 2007).

Elevações do CEA também foram relatadas em distúrbios benignos, como: cirrose alcoólica, doença de Crohn, doenças hepáticas, doenças intestinais, doença fibrocística da mama, bronquite, tabagismo e insuficiência renal (CECIL, 2005). Por conseguinte, os ensaios do CEA carecem de especificidade e de sensibilidade necessárias para a detecção de cânceres no estágio inicial(ALMEIDA et al., 2007).

Os níveis pré-operatórios do CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga corporal do tumor. Em pacientes com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA, dentro de seis semanas, após terapia, indica a existência de doenças residuais. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, sendo a doença clinicamente detectável quase sempre precedida de um

aumento do marcador tumoral. Os níveis séricos do CEA também são úteis para monitorizar o tratamento de câncer de mama metastático (ALMEIDA *et al.*, 2007).

A ASCO recomenda a dosagem do CEA a cada dois a três meses durante a quimioterapia no câncer colorretal (BAST, 2001).

3.5.2 Alfafetoproteína

A alfafetoproteína é uma importante proteína do soro fetal, esta proteína é sintetizada no fígado, saco vitelino e intestino do feto, (Almeida, 2004) possuindo funções de transporte plasmático e de manutenção da pressão oncótica, desaparecendo no primeiro ano de vida (ALMEIDA *et al.*, 2007). Na vida adulta, seus níveis séricos encontram-se entre 5ng/mL e 15ng/mL, possui vida média de 5-7 dias (ROSA, 2005). Níveis acima de 500ng/mL são altamente sugestivos de malignidade, e valores acima 1000ng/mL são indicativos de presença de neoplasia (ALMEIDA, 2004). Esta proteína pode estar elevada em pacientes portadores de tumores gastrintestinais, hepatite, cirrose, hepatocarcinoma e gestantes, o que a torna contraindicada para rastreamento de tumores de testículo (ROSA, 2005).

A alfafetoproteína pode ser encontrada em 70% dos tumores testiculares. É sintetizada pelo carcinoma embrionário puro, teratocarcinoma, tumor de saco vitelino e por tumores mistos. O coriocarcinoma e o seminoma puro não a produzem (ROSA, 2005).

A alfafetoproteína tem como principal papel a monitorização da terapia para o carcinoma de testículo, sendo que sua presença sugere persistência da doença e sua concentração sérica propicia uma estimativa do tempo de crescimento tumoral (ROSA, 2005).

Este marcador tumoral oncofetal tem sido também utilizado no diagnóstico de pacientes com carcinoma hepatocelular, em conjunto com a ultra-sonografia abdominal (GUIMARÃES, 2002)

3.6 Antígenos Mucínicos

3.6.1 Antígeno do Câncer 15.3

O antígeno do câncer 15.3 é uma glicoproteína de 300-400Kd. Este antígeno é produzido pelas células epiteliais glandulares (ALMEIDA, 2007). Seu valor normal de referência é 25U/mL. Dados reproduzem que apenas 1,3% da população sadia possui CA 15.3 elevado (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Por excelência, o CA 15.3 é o marcador tumoral do câncer de mama, visto que é o mais sensível e específico, sendo superior ao CEA (ALMEIDA, 2004). Estudos indicam que a elevação do CA 15.3 varia de acordo com o estadiamento da paciente, sendo de 5% a 30% no estágio I, 15% a 50% no estágio II, 60% a 70% no estágio III, e de 65% a 90% no estágio IV (GUIMARÃES, 2004). A sensibilidade varia de acordo com a massa tumoral e o estadiamento clínico, sendo de 88% a 96% na doença disseminada (ALMEIDA *et al.*, 2007). Nas primeiras fases iniciais, apenas 23% dos casos apresentam aumento deste marcador (ALMEIDA *et al.*, 2007). Quando ocorre um aumento superior a 25% na concentração do CA 15.3 esta relacionado 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% (ALMEIDA, 2004). Além disso, níveis séricos muito elevados estão associados à pior sobrevida (SILVEIRA, 2005).

A utilização do CA 15.3 é de grande relevância para diagnóstico precoce de recidiva, precedendo os sinais clínicos em até 13 meses (ALMEIDA *et al.*, 2007). Aconselha-se a realização de dosagens seriadas de CA 15.3 no pré-tratamento, 2-4 semanas após tratamento cirúrgico e/ou início da quimioterapia e repetição a cada 3-6 meses (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Altos níveis de CA 15.3 foram observados em várias outras neoplasias, tais como: câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas. Níveis elevados de CA 15.3 são também observados em várias outras doenças, tais como: hepatite crônica, tuberculose, sarcoidose e lúpus eritematoso sistêmico. Deste modo, devido à baixa especificidade e sensibilidade, o CA 15.3 não é recomendado para diagnóstico (ALMEIDA, 2004; GUIMARÃES, 2002) .

A ASCO pondera que, atualmente, não há dados suficientes para recomendar o CA 15.3 para rastreamento, diagnóstico, estadiamento ou acompanhamento após tratamento primário do câncer de mama (BAST et al., 2001).

3.6.2 Antígeno do Câncer 19.9

O antígeno do câncer 19.9 é um antígeno carboidrato de superfície celular, com peso molecular variando de 200Kd a 1000Kd, é denominado também como antígeno de Lewis. É liberado na superfície da célula cancerosa e penetra na corrente sanguínea, por onde pode ser detectado (ALMEIDA et al., 2007).

O valor normal de referência é 37U/MI (ALMEIDA, 2004; GUIMARÃES, 2002). É indicado no auxílio ao estadiamento e à monitoração de tratamento em primeira escolha de câncer de pâncreas e trato biliar e, em segunda escolha, no câncer colorretal (ALMEIDA, 2004).

O CA 19.9 possui sensibilidade variável dependendo da localização do tumor: pâncreas 70% a 94%, vesícula biliar 60% a 79%, hepatocelular 30% a 50%, gástrico 40% a 60% e colorretal 30% a 40%. Em menor frequência, positiva-se também no câncer de mama, de pulmão e de cabeça e pescoço. Algumas doenças como cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças auto-imunes podem aumentar o valor do CA 19.9, sem ultrapassar 120U/mL (ALMEIDA, 2004). No câncer de pâncreas, o CA 19.9 tem especificidade de 81% a 94%, sendo utilizado no diagnóstico diferencial de câncer de pâncreas e de pancreatite. Há um aumento de CA 19.9 em cerca de 99% dos casos de câncer de pâncreas, enquanto nas pancreatites crônicas é 4% a 10% e nas pancreatites agudas, 23% (ALMEIDA et al., 2007). Ultimamente, parece ser um dos marcadores mais sensíveis e específicos usados para o diagnóstico diferencial do câncer de pâncreas e de vesícula, apresentando 79,4% de sensibilidade e 79,2% de especificidade quando maior do que 20U/MI (DeVITA et al., 2001; ALMEIDA et al., 2007).

Atualmente, a maior aplicabilidade de uso do CA 19.9 é a de avaliar resposta à quimioterapia do câncer de pâncreas, já que a utilização de métodos de imagem é bastante limitada para este fim (HALM, et al., 2000). No tocante ao câncer colorretal, dados atuais são insuficientes para recomendar o uso rotineiro do CA 19.9 para

rastreamento, diagnóstico e para monitorização do tratamento de pacientes portadores desta neoplasia (BAST et al., 2001).

3.6.3 Antígeno do Câncer 125

Antígeno do câncer 125 é formado por uma glicoproteína de alto peso molecular. Hoje em dia, sua principal aplicação é permitir o seguimento da resposta bioquímica ao tratamento e prever a recaída em casos de câncer epitelial de ovário (GUIMARÃES, 2002; RUSTIN, et al., 2001). O valor de referência é 35U/mL, podendo ser considerado 65U/mL quando se procura uma maior especificidade (ALMEIDA et al., 2007; GUIMARÃES, 2002).

Em relação a sensibilidade para diagnóstico de câncer obtêm que o câncer de ovário é de 80% a 85% no tipo epitelial, variando de acordo com o estadiamento, sendo 50% no estágio I, 90% no estágio II, 92% e 94% nos estádios III e IV, respectivamente¹⁶. Estudo mostrou que o CA 125 apresentou sensibilidade de 94% para prever a progressão da doença após quimioterapia, nos casos em que ocorreu aumento superior a duas vezes o valor do Nadir (GUIMARÃES, 2002). O aumento do CA 125 pode ocorrer entre dois a 12 meses antes de qualquer evidência clínica de recorrência (ALMEIRA, 2004).

O antígeno do câncer 125 também parece ser útil em tumores ovarianos "*borderline*", podendo ser utilizado no acompanhamento e na detecção precoce de recaída em uma pequena parcela de pacientes com esses tumores (ENGELEN et al., 2000). Este marcador tem sido utilizado como parte integrante do rastreamento do câncer de ovário. Rotineiramente, 75% dos cânceres de ovário apresentam-se como doença extra-ovariana, devido à frequente ausência de sintomas nas fases iniciais. Todavia, a prática do rastreamento para câncer de ovário encontra uma série de limitações. O CA 125 se eleva em várias situações clínicas (cirrose, cistos de ovário, endometriose, hepatite e pancreatite), tem sensibilidade de apenas 50% no estágio clínico I e é de alto custo, se utilizado em toda população. Além disso, o câncer de ovário é relativamente pouco prevalente. Por conseguinte, a realização de rastreamento para o câncer de ovário é considerada experimental(ALMEIDA et al., 2007). O CA 125 tem sido estudado em outros tipos de tumores, além do câncer de ovário. No carcinoma gástrico, o CA 125, juntamente com antígeno

carcinoembrionário (CEA), pode predizer mau prognóstico e maior potencial de agressividade tumoral.

Na doença trofoblástica gestacional, a elevação persistente após quimioterapia pode indicar tumoração residual (ALMEIDA et al., 2007). O CA 125 pode ter relação com o prognóstico de neoplasia endometrial e sua elevação sérica pode predizer recorrência (SILVEIRA, 2005). O uso do CA 125 em crianças portadoras de linfoma não-Hodgkin, tendo sido observado elevação significativa deste marcador. Estudos observaram também que a redução dos níveis séricos pós-quimioterapia tem correspondência com a obtenção de remissão completa.

Deste modo, o CA 125 é um marcador com importante aplicabilidade clínica no manejo dos tumores de ovário no dia-a-dia e é de uso promissor na abordagem de linfomas e de outros tumores (ALMEIDA et al., 2007).

3.6.4 Antígeno mucoíde associado ao carcinoma- MCA

O MCA é uma glicoproteína com peso molecular de 350Kd, muito utilizado para monitorizar o carcinoma mamário. Seu valor de referência é 11U/mL. Não há indicação para seu uso no diagnóstico de doença locorregional. Esse antígeno possui uma especificidade de 87% e sensibilidade inferior ao CA 15.3, sendo 60% nos casos de doença metastática (ALMEIDA, 2004).

Em outras ocasiões podemos encontrar o MCA mais elevado, como por exemplo, em doenças benignas de mama (15%), tumores de ovário de colo uterino, endométrio e próstata (ALMEIDA, 2004).

3.6.5 DU-PAN-2

O DUPAN-2 é um antígeno glicoproteico do tipo mucinoso definido pelo anticorpo monoclonal murina. Selecionado para reagir com as células humanas dos carcinomas pancreáticos. O antígeno é expresso pelas células epiteliais normais do ducto pancreático e da árvore biliar hepática (HENRY, 1995).

Seus níveis séricos estão elevados acima de 400U/mL em 66% a 72% dos casos e, em combinação com CA 19-9, pode aumentar a positividade de um ou

ambos marcadores para 95%. É um marcador potencialmente útil para o câncer de pâncreas, mas também está elevado em outros tumores do TGI e em doenças benignas, especialmente do sistema hepatobiliar (LUIZ MEIRA, 2013).

3.6.6 Antígenos do Câncer 50

O antígeno do câncer 50 é uma glicoproteína. É um marcador expresso pela maioria dos carcinomas epiteliais a exemplos câncer gastrintestinais e de pâncreas. O CA 50 possui sensibilidade semelhante ao CA 19.9, assim não é indicado o uso simultâneo deles. Também pode ser expresso por doenças benignas hepáticas e das vias biliares e pancreatite. Oitenta a 97% dos pacientes com câncer pancreático apresentam níveis elevados de CA 50, e nos estádios mais avançados do câncer colorretal também ficam bem elevados (ALMEIDA, 2004).

3.6.7 Catepsina D

A catepsina D é uma endoprotease lisossomal ácida, está endoprotease é encontrada em praticamente todas as células dos mamíferos, é usada como marcador tumoral que vem sendo muito estudado em câncer de mama (ALMEIDA et al., 2007). Confia-se que o papel da catepsina D na carcinogênese estar associado à estimulação da síntese de DNA e mitose durante a regeneração tecidual e, devido ao seu poder proteolítico, facilitar a disseminação tumoral, por digestão de proteoglicanos da matriz intersticial e membrana basal (ALMEIDA et al., 2007).

Com todas estas evidências, ocarretou à elaboração da hipótese de que a secreção de catepsina D pelas células tumorais, facilitaria a iniciação e progressão do processo metastático (ALMEIDA et al., 2007). Estudos propõem que a catepsina D seja então uma proteína claramente associada à invasividade tumoral e à presença de metástases para linfonodos axilares (ALMEIDA et al., 2007).

Vários trabalhos aponta que altos níveis de catepsina D associam-se com pior prognóstico de câncer de mama, e a maioria não encontrou associação entre o alto grau histológico e a positividade para catepsina D (ALMEIDA et al., 2007). A

associação entre a expressão aumentada de catepsina D e a sobrevida livre de doença se torna bastante controversa encontram para alguns autores significância estatística (EISEMBERG et al., 2001; ALMEIDA et al., 2007).

3.6.8 Antígeno do Câncer 72.4

O CA 72.4 é também denominado como TAG-72 é um marcador tumoral que tem elevada especificidade para cancro, mas sem sensibilidade de órgão (GOMES, 1997). No momento do diagnóstico, para cada órgão existe 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. Possuindo valor de referência para o CA 72.4 de 6U/mL. Em doenças benignas, surge em menos de 10% e em menos de 30% de outras neoplasias metastáticas que não digestivas ou ovarianas (ALMEIDA et al., 2007).

Ocorre a utilização como marcador tumoral no controle de remissão e recidiva de carcinomas de trato gastrointestinal (gástrico, cólon, pâncreas e trato biliar). Cinquenta por cento dos pacientes com câncer gástrico apresentam níveis elevados de CA 72.4. Este marcador é mais sensível do que o CEA e o CA 19.9 para tal patologia (ALMEIDA et al., 2007)

3.6.9 Antígeno do Câncer 242

O CA 242 é um novo epitopo de hidratos de carbono. Os estudos indicam uma maior sensibilidade do CA 242 em relação ao CA 50 e CA 19-9 no câncer colorretal.

Também é sugerido que o CA 242 pode fornecer informação clínica adicional, em comparação com a utilização de CEA sozinho (ENGARA et al., 2001) .

3.6.10 Antígeno do Câncer 27.29

O antígeno do câncer 27.29 possui uma semelhança ao CA 15.3, que também não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizado como

um teste diagnóstico, este antígeno foi liberado pelo FDA para o diagnóstico de recorrência de câncer de mama possuindo assim uma sensibilidade de 58% e especificidade de 98%, e seu valor de referência é até 38U/MI (ALMEIDA, 2004). Ficando limitado a indicação do CA 27.29 ao seguimento de pacientes com diagnóstico dessa neoplasia. Sua maior vantagem é possibilitar a detecção precoce de recorrências, permitindo tempo suficiente para decisões terapêuticas apropriadas, sendo considerado melhor do que o CA 15.3 para esta finalidade. Este marcador apresenta também boa correspondência com o curso da doença havendo, em geral, um paralelo entre sua concentração sérica e a atividade da doença (ALMEIDA et al., 2007)

3.6.11 Antígeno do Câncer 549

O CA 549 é um dos vários antígenos de mucina associados à carcinoma propostos como um marcador tumoral do câncer da mama. No estudo proposto, as características do ensaio de CA 549 os desempenhos foram validados e a utilidade clínica do teste foi comparada com a de outros marcadores de cancro da mama, incluindo alguns marcadores tumorais como: CA 15.3, CA M26, M29 e CA antígeno carcinoembrionário. Assim, o limite superior do valor normal foi estabelecido como 15,5 U / ml, com base em dados de 250 pacientes de controle aparentemente isentos da doença. No total, o CA 549 teve um valor preditivo negativo de baixa (0,51), devido a uma baixa sensibilidade na detecção do câncer de mama em seu estágio inicial. Todavia, o teste tem um valor preditivo positivo (0,93) refletindo uma especificidade elevada para a doença (DNISTRAN et al., 1991).

3.7 Moléculas do Sistema Imunológico

3.7.1 Imunoglobulinas

As imunoglobulinas monoclonais (proteínas M) estão entre o grupo dos primeiros marcadores tumorais conhecidos. Elas são reconhecidas pela eletroforese de proteína do soro ou da urina e caracterizadas por imunofixação no soro ou na urina como imunoglobulina (IgG, IgA, IgM, IgD, IgE, ou cadeias leves livres κ (kappa) ou λ (lambda)). No contexto as proteínas M estão presentes em quase 1% dos adultos, entretanto cerca de 25% dessas proteínas tem significado indeterminado. Cerca de 50% dessas proteínas M identificadas levam ao diagnóstico de mieloma múltiplo, sendo que aproximadamente 4% dos pacientes com imunoglobulinas monoclonais têm macroglobulinemia de Waldenström, doença maligna de linfócitos B que secretam grandes quantidades de IgM. Quase 15% dos pacientes com proteínas M têm doença maligna linfoproliferativa de células B, como leucemia linfocítica crônica ou linfoma (CEACLIN, 2013).

3.7.2 β_2 microglobulinas

Outra imunoglobulina de destaque é a β_2 -Microglobulina é uma glicoproteína que possui baixo peso molecular 12Kd, estando presente em todas as células nucleadas. Seu valor de referência no soro é 2,0 μ g/mL para pessoas até 60 anos e 2,6 μ g/mL após os 60 anos, sendo que pacientes com β_2 -Microglobulina maior do que 6,0 μ g/mL têm alto risco e pequena sobrevida (ALMEIDA, 2004; ALMEIDA et al., 2007).

O uso deste marcador tumoral é utilizado em linfomas não-Hodgkin, sendo índice de prognóstico independente; no mieloma múltiplo relaciona-se diretamente com a massa tumoral total e, isoladamente, é o mais importante fator de prognóstico do mieloma múltiplo (ALMEIDA et al., 2007).

3.8 Marcadores genéticos

3.8.1 Oncogene N- myc

Descoberto em 1983, o gene muitas vezes amplificado nas células de neuroblastoma, o oncogene N-myc sendo que (N de neuroblastoma; localizado no braço curto do cromossoma 2 (SCHLEIERMACHER, 2007). Este gene codifica um fator de transcrição que, uma vez no núcleo, provoca um atraso da diferenciação celular e promove a replicação e a apoptose (com balanço final favorecendo a replicação). Em cerca de 20% a 25% dos neuroblastomas observa-se amplificação do N-myc (a-Nmyc), com conseqüente activação. A expressão desregulada do gene foi testada em ratinhos, que acabaram por desenvolver neuroblastomas , comprovando assim, o seu envolvimento na oncogénese. A a-Nmyc associa-se com mau prognóstico. Um achado bastante interessante que se verifica à expressão aumentada dos genes-alvo do N-myc em neuroblastomas que não têm amplificação, indicando que vias intra-celulares comuns deverão estar alteradas nos tumores agressivos (VAN, 2009).

Em alguns estudos foram detectadas perdas alélicas em várias zonas do genoma das células neoplásicas, nomeadamente no braço curto do cromossoma 1 (até 35% dos tumores primários), no braço longo do cromossoma 11 (até 45% dos primários), no braço curto do cromossoma 3 , entre outras. Ainda não se pode identificar os genes envolvidos, existindo múltiplos genes candidatos. As deleções em 1p associam-se com a a-Nmyc em muitos neuroblastomas, ao contrário das deleções em 11q e em 3p, geralmente ausentes nos tumores com a-Nmyc. A técnica de “chromosomal comparative genomic hybridisation” (CGH) pode ser utilizada para uma mais fácil detecção de várias anomalias cromossómicas estruturais em amostras de tecido tumoral e determinação do prognóstico nos tumores sem a-Nmyc (SCHLEIERMACHER, 2007).

3.8.2 Oncogene c-myc

A alteração de alguns genes com papel central em múltiplos canais regulatórios revelou o potencial impacto de uma única desordem molecular para a promoção da neoplasia. Nesse situação, destaca-se o proto-oncogene C-MYC (FARIA, 2006).

A função do gene C-MYC no câncer foi inicialmente apontado pelos ganhadores do prêmio Nobel em 1989 por Varmus e Bishop. Porém, tudo começou em 1911, quando Peyton Rous evidenciou que um sarcoma típico de aves poderia ser transmitido através de extratos tumorais não-celulares, sugerindo que vírus poderiam ser os possíveis agentes etiológicos dessas neoplasias (Faria, 2006). Baseado nesse trabalho, Sheiness e Bishop, estudando um subgrupo de retrovírus causadores da mielocitomatose em aves, identificaram o oncogene v-Myc (de viral avian myelocytomatosis) (FARIA, 2006).

Posteriormente, o gene C-MYC (de cell) foi identificado como o homólogo celular desse oncogene retroviral, sendo sua superexpressão demonstrada em vários tumores humanos e animais (Faria, 2006). O gene C-MYC está localizado na região cromossômica 8q24.1, compreendendo três exons, cujos produtos (p64 e p67; de protein, seguidos do peso em kDa) consistem em fosfoproteínas nucleares altamente conservadas. Existe uma relativa abundância da p67 em relação à p64, também conhecidas como MYC-1 e MYC-2, respectivamente, embora as quantidades das isoformas variem de acordo com os tecidos. Uma terceira isoforma da proteína C-MYC, denominada de MYC-S ou MYC-3, foi descrita recentemente (FARIA, 2006).

Logo depois da descoberta do C-MYC, dois outros genes relacionados foram encontrados amplificados em cânceres humanos: o N-MYC (nos neuroblastomas) e o L-MYC (nos carcinomas do pulmão). Adicionalmente, dois novos genes foram identificados, contudo somente em roedores: o B-Myc e o S-Myc. O conjunto desses cinco genes é denominado genericamente como família de oncogenes MYC (FARIA, 2006).

A proteína C-MYC contém duas seqüências de localização nuclear (NLS) e domínios estruturais que a caracterizam como um fator de transcrição. Os 143

aminoácidos iniciais da porção N-terminal compreendem o domínio de transativação (TAD), que contém as regiões chamadas Myc boxes (Mb) I e II. Estas últimas são intrinsecamente ligadas às atividades biológicas exercidas pela C-MYC e altamente conservadas entre os membros da família. A porção C-terminal contempla três importantes domínios: A primeira sendo a região básica (BR), implicada no reconhecimento específico da seqüência do DNA, a segunda a helix-loop-helix (HLH) e a terceira o zipper de leucina (LZ), estas últimas responsáveis pela formação de heterodímeros específicos entre a C-MYC e seus ligantes (PELENGARIS , 2002)

3.8.3 Gene HER-2-neu

A bibliografia mostra para este tipo de marcador vários nomes e também algumas grafias diferentes: c-erbB-2; cerbB-2; C-erbB-2; HER-2; HER-2/neu; ERBB2; erbB2; erbB-2; neu/ c-erbB-2; oncogene neu; proteína neu; neu (EISENBERG, 2001).

A relação entre o c-erbB-2 e o prognóstico do câncer de mama tem sido extensivamente examinado, com considerável atenção ao prognóstico da recidiva tumoral e à sobrevida das pacientes (Eisenberg, 2001). Alguns autores encontraram que a expressão aumentada de c-erbB-2 é um indicador de prognóstico ruim. De acordo com alguns investigadores, as pacientes cujos tumores exibem expressão aumentada de c-erbB-2 apresentam uma sobrevida livre de doença menor e também uma sobrevida geral menor (EISENBERG, 2001).

No entanto, outros autores, na análise multivariada falharam em encontrar uma associação significativa entre a sobrevida geral, a sobrevida livre de doença e o c-erbB-2 (EISENBERG, 2001).

3.8.4 p-53

O p53 é um gene supressor do tumor, localizado no cromossomo 17, codifica uma fosfoproteína denominada proteína p53, que exerce um importante papel no controle do ciclo celular e previne o aparecimento de câncer (EISENBERG , 2001). A

proteína p53 tem o papel de bloquear a divisão celular em células que sofreram injúrias 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 (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Para comprovar sua importância, cita-se o fato de que mutações na proteína p53 são encontradas em cerca de 50% de todos os casos de câncer humanos, ou mais de 50 tipos de tumores (MATTOS, 2005).

3.8.5 K-Ras

A família Kras compreende alguns genes mutados que são os oncogenes mais comumente encontrados nas neoplasias malignas humanas (ALMEIDA *et al.*, 2007). Os tumores de pulmão contendo mutação no gene 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 (ALMEIDA *et al.*, 2007).

Ficou verificado que mutações pontuais em K-ras são um 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 terem sido levadas em consideração (ALMEIDA *et al.*, 2007).

3.9 Outros marcadores

3.9.1 Ferritina

Outro marcador tumoral também usado é a ferritina. Ela é a maior proteína tissular ligada ao ferro. Normalmente está presente em pequenas quantidades no plasma (para crianças 7-142 mg/mL). Níveis elevados de ferritina sérica sem aumento correspondente dos depósitos de ferro têm sido observados em pacientes com neuroblastoma, doença de Hodgkin e leucemias. Quantidades aumentadas de ferritina plasmática têm sido vistas em aproximadamente 50 e 66% dos pacientes com neuroblastoma estádios 3 e 4, respectivamente, ao diagnóstico. A maior parte da ferritina aumentada no plasma ao diagnóstico é secretada e provavelmente derivada do tumor (BIBLIOMED, 2013).

A Ferritina plasmática está sendo usada como um indicador prognóstico importante. Quando o nível aumenta ao diagnóstico, com nível maior que 142 mg/ml em crianças maiores que 6 meses, tem um pior prognóstico, especialmente em doenças estágio 3 e 4; níveis mais baixos, menos que 142 mg/mL, tem melhor prognóstico. Quanto mais baixa a ferritina, melhor o prognóstico. Normalmente níveis mais altos de ferritina são vistos em lactentes com menos de 6 meses (BIBLIOMED,2013). Pode ser usada como marcador tumoral durante o tratamento, se o paciente tem níveis aumentados de ferritina ao diagnóstico. O valor retorna a níveis normais durante a remissão, se elevando novamente no momento da recidiva. Em transfusão, o nível aumenta linearmente em pacientes com doença mínima ou nenhuma. Em pacientes com massa tumoral, porém, os níveis de ferritina aumentam exponencialmente, tendo como principal causa, o aumento de ferritina que está sendo secretada pelo tumor (BIBLIOMED, 2013).

Na doença de Hodgkin na infância, níveis elevados de ferritina têm sido relacionados a um mau prognóstico, enquanto níveis normais à boa evolução (BIBLIOMED, 2013).

3.9.2 Telomerase

O marcador telomerase é uma ribonucleoproteína que se localiza hiperexpressa em um grande número de neoplasias malignas, onde sua atividade é encontrada aumentada nos casos de câncer de bexiga, podendo ser quantificada em amostras de urina ou de tecido, sendo pouco expressada pelas células eucarióticas normais (ROSA, 2005). A presença da telomerase independe do estágio e do grau do tumor vesical. Sua sensibilidade e especificidade para diagnóstico de tumores uroteliais da bexiga está, respectivamente, entre 70% e 93% e 60% e 99% (ROSA, 2005).

3.9.3 NPM 22

Envolvida no mecanismo de regulação do ciclo celular a NPM 22 é uma proteína que se apresenta bastante eficaz como marcador. Os Pacientes que apresentaram recidiva tumoral e com doença invasiva apresentarão níveis elevados deste marcador. Sua sensibilidade encontra-se entre 60% e 86%. A NPM 22 foi recentemente aprovada para uso clínico pela FDA norte-americana (ROSA, 2005).

3.9.4 Cyfra 21.1

O antígeno Cyfra 21.1 é formado por um fragmento da citoqueratina 19 que pode ser encontrado no soro. Na população, o nível de Cyfra 21.1 comumente é inferior a 3,3ng/mL, por isso seu valor de referência é 3,5ng/mL(ALMEIDA, 2004; ALMEIDA et al.,2007).

O Cyfra 21.1 como marcador tem alta sensibilidade para carcinoma de células escamosas (entre 38% e 79%, de acordo com o estágio), e é um fator de prognóstico ruim no carcinoma de células escamosas do pulmão. Acha-se elevado também em carcinoma pulmonar de pequenas células, câncer de bexiga, de cérvix e de cabeça e pescoço. Aumenta inespecificamente em algumas patologias

benignas pulmonares, gastrintestinais, ginecológicas, urológicas e de mama, podendo gerar falso-positivos (ALMEIDA, 2004).

3.9.5 BTA

O antígeno tumoral da bexiga (BTA) é uma proteína expressa por várias células tumorais, porém por poucas células normais. Quando ocorre o desenvolvimento de tumores uroteliais da bexiga, essas moléculas são liberadas na urina. Sua sensibilidade varia de 32% a 100% e a especificidade de 40% a 96%. Quando ocorre resultados falso-positivos estes podem estar relacionados à litíase urinária, processos irritativos da bexiga e sonda vesical de demora. Devido ao seu baixo valor preditivo positivo, sua utilização para o rastreamento populacional é discutível. No entanto, foi aprovado para uso clínico pela *Food and Drug Administration* (FDA) norte-americana (ROSA, 2005).

3.9.6 Cromogramina A

O marcador tumoral cromogranina A, também conhecido como secretogranina I, estabelece-se num grupo de proteínas presentes em vários tecidos neuroendócrinos. A cromogranina A é um marcador tumoral com utilidade em neoplasias endócrinas, tipo feocromocitoma, síndrome carcinóide, carcinoma medular da tireóide, adenoma hipofisário, carcinoma de células ilhotas do pâncreas e na neoplasia endócrina múltipla (ALMEIDA, 2004).

O intervalo de referência, no soro para este marcador, é de 10ng/mL a 50ng/mL, possuindo utilidade também no carcinoma pulmonar de células pequenas (ALMEIDA, 2004).

4.9.7 BRCA 1 e BRCA 2

Os marcadores BRCA 1 e 2 são marcadores genéticos de pré-disposição ao câncer de mama, mulheres portadoras de mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2

têm em risco de aproximadamente 56 a 87% de desenvolver câncer de mama e um risco aumentado para câncer de ovário (16 a 44%) até os 70 anos de idade. No caso do câncer de ovário, o risco está quase restrito às mutações do gene BRCA 1 (SEDREZ et al., 2007).

Além do risco elevado, mutações nos genes BRCA 1 e BRCA 2 causam ocorrência de câncer em idades precoces. Estudos indicam que a média de idades para o diagnóstico de câncer de mama em portadoras de mutação do gene BRCA 1 situa-se abaixo dos 45 anos de idade. Mutações nestes genes aumentam o risco de outras neoplasias. As mutações no gene BRCA 1 predispõem ao risco 3 vezes maior de câncer de próstata e risco 4 vezes maior ao câncer de colorretal em comparação com risco médio global. Mutações no gene BRCA 2, predispõem ao câncer de mama em homens e espera-se também estarem associadas ao câncer de pâncreas (SEDREZ et al., 2007).

Em relação aos portadores de mutação nos genes BRCA 1 ou BRCA 2 que não apresentam câncer de mama ou ovário não significam certeza do surgimento do câncer, porém indicam uma probabilidade aumentada para o desenvolvimento do mesmo em relação a população em geral (SEDREZ et al., 2007).

4. METODOLOGIA

As fontes utilizadas para o desenvolvimento do trabalho serão de origem científica nas áreas da Bioquímica, Fisiologia e Farmacologia. As informações foram retiradas de artigos científicos publicados nos últimos anos, pesquisados nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, Wiley Online Library e Science Direct, além de capítulos de livros e *sítes* eletrônicos .

Os descritores utilizados para a busca dos artigos serão: Câncer , marcadores tumorais, , diagnóstico e tumor suas respectivas traduções para o Inglês, *Cancer, tumor markers, diagnosis, tumor*.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta revisão bibliográfica que foi realizada sobre o uso dos marcadores tumorais usados na clínica, afirma que os mesmos fazem parte de uma serie de exames complementares, porém de importância relevante, necessitando-se sempre, a sua utilização, devendo o mesmo ser acompanhado de outros métodos para diagnóstico ou modificação da terapêutica para o diagnóstico do câncer e ou suas recidivas.

A respeito das inconsistências que foram observadas, pode-se dizer que quando os pacientes que apresentam um marcador tumoral no qual o nível do mesmo apresenta-se elevado e que se normaliza com a intervenção terapêutica, invariavelmente, apresenta uma resposta favorável. Porém, um marcador tumoral que se apresenta elevado constantemente, ou em ascensão, associa-se à alta probabilidade de doença recorrente ou progressiva e deve ter uma confirmação da suspeita de doença metastática.

O desenvolvimento da Biologia Molecular vem apresentando a cada ano grandes avanços no âmbito clínico ocorridos na última década, contribuindo bastante para o desenvolvimento dos marcadores tumorais e descoberta de novos marcadores. O seu emprego, bastante crescente, na avaliação do prognóstico do câncer de vários tipos se dá em decorrência de que o uso de fatores prognósticos convencionais pode identificar apenas as pacientes que têm um excelente ou um péssimo prognóstico. Para os remanescentes, os indicadores prognósticos atuais não são suficientemente confiáveis para determinar decisões terapêuticas. Um dos caminhos para se diminuir a mortalidade por câncer seria a investigação de marcadores que poderiam ajudar o clínico a identificar precocemente pacientes com tumores potencialmente agressivos e assim utilizar uma terapia que poderia alterar benéficamente o curso da doença.

Para tanto são necessários mais estudos prospectivos para que seja possibilitada a identificação de um marcador ideal para cada tipo de câncer ou marcadores relevantes no prognóstico do câncer.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA JRC. **Farmacêuticos em oncologia: uma nova realidade**. São Paulo: Atheneu; 2004:61-72.

ALMEIDA, JRC; PEDROSA NL; LEITE JB; FLEMING TRP; CARVALHO VH; CARDOSO AAA. **MARCADORES TUMORAIS: REVISÃO DE LITERATURA**. Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3): 305-316.

ALONZO, TA. **Standards for reporting prognostic tumor marker studies**. J Clin Oncol. 2005;23(36):9053-9054.

ARRUDA, H. O. et al.; **PSA e medidas antropométricas em índios da Amazônia: avaliação da comunidade Parkatejê**. Rev. Saúde Pública; 37(5): 624-628, 2003.

AZENHA, E S; SOBREIRA, M F R; CASALE, R V P ; DIAS, D R; VIEIRA, M C. **ATIVIDADE DE LACTATO DESIDROGENASE COMO FATOR PROGNÓSTICO DE NEOPLASIAS**, 2010.

Bast RC, Ravdin P, Hayes DF, Bates S, Fritsche H, Jessup JM, et al. 2000. **Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer**: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2001;19(6):1865-878.

BIBLIOMED. Disponível em: <
<http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/pediat/livro4/cap/cap02.htm> > .
Acesso em 16 de junho de 2013

BOGLIOLO. **Patologia**. 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000.

CAPELOZZI, VL. **Entendendo o papel de marcadores biológicos no câncer de pulmão**. J Pneumol. 2001;27(6):321-28.

CEACLIN. MARCADORES TUMORAIS. Disponível em: <http://www.ceaclin.com.br/exames/marcadores_tumorais.shtml> . acesso em 20 de julho de 2013.

CECIL GOLDMAN L, AUSIELLO D. **Tratado de medicina interna. In: Cooper DL. Marcadores tumorais.** v. 2. 22a ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2005:1309-312.

COOPER DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 **Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid câncer.** Thyroid. 16:1-33

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. **Cancer: principles & practice of oncology.** 6th ed. v. 1 e 2. Washington: Lippincott Williams & Wilkins 2001: 1190-237.

Dnistrian AM, Schwartz MK, Greenberg EJ, Smith CA, Dorsa R, Schwartz DC Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York. **The International Journal of Biological Markers** [1991, 6(3):139-143).

Diagnóstico Laboratorial. **Principais resultados da análise bioquímica e hematologia.** 1 ed. Litografia e impressão Lehmann. San José, Costa Rica, 2003

Doenças de Crohn: novas perspectivas; Domingo, 6 de Janeiro de 2013 , Horacio Oliveira Disponível em: <<http://ddcnovasperspectivas.blogspot.com.br/2013/01/enolaseneuronio-especifica-nse-nse-e.html>> . Acesso em 22 de julho de 2013.

Eisenberg ALA, Koifman S. **Câncer de mama: marcadores tumorais.** Rev Bras Cancerol. 2001;47(4):377-88.

Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, ten Hoor KA, Willemse PH, Aalders JG, et al. **Serum CA 125, carcinoembryonic antigen, and CA 19-9 as tumor markers in borderline ovarian tumors.** Gynecol Oncol. 2000;78(1):16-20.

Faria MHG e Rabenhorst SHB; **Impacto do oncogene C-MYC no câncer;** Revista Brasileira de Cancerologia 2006; 52(2): 165-171.

F. Farabegoli,, M. Vettrano, , M. Manerba, , L. Fiume , M. Roberti , G. Di Stefano Galloflavin. **a new lactate dehydrogenase inhibitor, induces the death of human breast cancer cells with different glycolytic attitude by affecting distinct signaling pathways.**European Journal of Pharmaceutical Sciences 47 (2012) 729–738.

FERRAZ, M L C G; ANDRIOLO, A. **Marcadores Tumorais Bioquímicos.** Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=105>. Acesso em 22 de julho de 2013.

Figueiredo LC, Cordeiro LN, Arruda AP, Carvalho HDF, Ribeiro EM, Coutinho HDM. **Câncer de pele: estudo dos principais marcadores moleculares do melanoma cutâneo.** Rev Bras Cancerol. 2003;49(3):179-83.

GAN, H.K.; KAYE, A.H.; LUWOR, R.B. 2009. The EGFRvIII variant in glioblastoma multiforme. **Journal of Clinical Neuroscience.** 16:748–754.

GEOSALUD. MARCADOR TUMORAL ÁCIDO 5-HIDROXIINDOLACÉTICO (5-HIAA) Y SEROTONINA. Disponível em: <http://geosalud.com/Cancerpacientes/hidroxiindolacetico.htm>. **Acesso em 20 de junho de 2013.**

GUERRA M R; GALLA C V M; MENDONÇA G A S; **Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes.** Revista Brasileira de Cancerologia. 2005,51(3),227-234.

Guimarães RC, Rodrigues VH, Pádua CAJ, Andrade FAF. **Uso dos marcadores tumorais na prática clínica.** Prática Hospitalar (Belo Horizonte). 2002;IV(23):1-8.

HENRY, J. B., BIANCO, A. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais.** 19 ed. São Paulo: Manole, 1999

Johnsson P, Blomquist S, Iuhrs C et al - **Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation.** Ann Thorac Surg, 2000;69:750-754.

Kasprzak A, Zabel M, Biczysko W. **Selected markers (chromogranin A, neuron-specific enolase, synaptophysin, protein gene product 9.5) in diagnosis and prognosis of neuroendocrine pulmonary tumours.** Pol J Pathol. 2007;58(1):23-33.

Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL (eds). **Harrisons Principles of internal medicine. Part five: oncology and hematology.** Section 1: Neoplastic Disorders. 16th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2004:240-50.

LABVW. MARCADORES TUMORAIS. Disponível em: <http://www.labvw.com.br/2008/material_cientifico/art_marcadores_tumorais.pdf>. Acesso em 03 de agosto de 2013

Lara Termini¹ & Luisa Lina Villa DST – J bras Doencas Sex Transm 2008; 20(2): 125-131 – ISSN:0103-4065 von Knebel-Doeberitz M, Syrjanen KJ. **Molecular markers: how to apply in practice.** Gynecol Oncol 2006; 103(1): 18-20.

LIMA JE, Takayanagui OM, Garcia IV et al - **Use of neuron-specific enolase for assessing the severity and outcome in patients with neurological disorders.** Braz J Med Biol Res, 2004;37:19-26.

MATTOS LL, Machado LN, Sugiyama MM, Bozzetti RM, Pinhal MAS. **Tecnologia aplicada na detecção de marcadores tumorais.** Arq méd ABC. 2005;30(1):19-25.

MURARA, J.; BISINELLI, J. C.; ORLANDI, D. In: SEMINÁRIO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA, 17, 2009, CURITIBA. Anais... Estudo das prevalências do câncer bucal (levantamento e comparação) no Hospital Erasto Gaertner (Curitiba, PR) nos anos de 1994-2004 e 2007.

SAÚDE DIRETA. BHCG p. 14-15. Disponível em: <http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1335440721Fasc2_laboratorial_parte_02.pdf> . acesso em 26 de julho de 2013.

SCRIPPSLABS. Creatine Kinase BB (CK-BB). Disponível em:<<http://www.scrippslabs.com/cardiac-markers-creatine-kinase-bb-ckbb-brain/>>. Acesso em 05 de agosto de 2013.

SEDREZ AH. **Marcadores tumorais em destaque. Laboratório de análises clínicas** Vernerr Willrich. Out. 2009.

SILVA M. C. *et al.* **Fatores relacionados ao atraso no diagnóstico de câncer de boca e orofaringe em Juiz de Fora/MG.** Rev. Brasil. de Cancerol., v. 55, n. 4, p. 329-335, 2009.

SILVEIRA AS. **Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento.** In: Gil RA. Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico. Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

SOUZA JV. **MARCADORES MUCINOSOS ASSOCIADOS A CÂNCER.**Revista AMRIGS, Porto Alegre, 46(1,2): 70-83, jan-jun. 2002.

MIOTTO JR, A. *et al.* **Value of various PSA parameters for diagnosing prostate cancer in men with normal digital rectal examination.** Int. Braz. J. Urol.; 30(2): 109-113, 2004.

Omar M. Hauache José, Gilberto H. Vieira ,Rui M.B. Maciel Diagnóstico Laboratorial do Carcinoma Medular de Tiróide: Calcitonina Basal e Testes de Estímulo- Arq Bras Endocrinol Metab vol 47 nº 5 Outubro 2003.

ONCOGUIA. Sobre o Câncer. Mitos e Verdades. Disponível em: <<http://www.oncoguia.com.br/site/interna.php?cat=2&id=10&menu=2>>. Acesso em: 23 fev. 2013.

PACHECO FA, Paschoal MEM, Carvalho MGC. **Marcadores tumorais no câncer de pulmão: um caminho para uma terapia biológica.** J Pneumol. 2002;28(3):143-49.

Pelengaris S, Khan M, Evan G. **C-MYC: more than just a matter of life and death.** Nat Rev Cancer. 2002;2:764-76.

PEREIRA JV. **Bioquímica Clínica.** 2 ed. Editora Universitária-UFPB, 2008.

REIS FJC. **Rastreamento e diagnóstico das neoplasias de ovário- papel dos marcadores tumorais.** Ver. Bras. De Ginecologia Obstetrícia. 2005;27(4): 222-7.

ROEDER, I.; D'INVERNO, M. et al. 2009. **New experimental and theoretical investigations of hematopoietic stem cells and chronic myeloid leukemia. Blood Cells, Molecules, and Diseases**

ROSA GD, Barcellos GB, Carvalhal GF, Dornelles Neto, EJ. **Marcadores tumorais em urologia.** Acta Médica (Porto Alegre). 2005;26:155-65.

SALLER B, Feldmann G, Haupt K, et al. **RT-PCR-based detection of circulating calcitonin-producing cells in patients with advanced medullary thyroid cancer.** J Clin Endocrinol Metab 2002;87:292-6.

Schleiermacher, G., et al., **Chromosomal CGH identifies patients with a higher risk of relapse in neuroblastoma without MYCN amplification.** Br J Cancer, 2007. 97(2): p. 238-46.

SILVEIRA AS. **Câncer ginecológico: Diagnóstico e tratamento.** In: Gil RA. **Fatores prognósticos, preditivos e marcadores tumorais no câncer ginecológico.** Florianópolis: UFSC; 2005:135-52.

SOARES, J M ; OLIVEIRA, M G A; DONZELE, J L; MORAES, J R K. Atividade enzimática da tripsina e quimiotripsina. Disponível em : <<http://www.ceres.ufv.br/CERES/revistas/V46N264P01399.pdf>>. Acesso em 10 de junho de 2013.

Tomasich FDS, Augusto VC, Luz MA, Dias LAN, Kato M. **Marcadores tumorais CEA e CA 72-4 na avaliação do câncer gástrico.** Rev Acta Oncol Brasil 2001;21(1):211-15.

TURK, J. R. ; CASTEEL, S. W.; Clinical Biochemistry in Toxicology. In: KANECO, J. J.; HARVEY, J.W.; **Clinical Biochemistry of Domestic Animals**. 5 ed. California. Academic Press, 1997, 932 p. cap 23, p.829- 843.

Tuxen MK, Sölétormos G, Dombernowsky P. **Serum tumour marker CA 125 in monitoring of ovarian cancer during first-line chemotherapy**. Br J Cancer. 2001;84(10):1301-307.

VAN ROY, N., et al., **The emerging molecular pathogenesis of neuroblastoma: implications for improved risk assessment and targeted therapy**. Genome Med, 2009. 1(7): p. 74

VALENTE V e Massabki. **Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo?..OS-** Revista Brasileira de Cancerologia 2007; 53(3): 305-316.

Veronesi U, Luini A, Costa A, Andreoli C. **Mastologia oncológica**. Milão: Medsi; 2002.

VON ; KNEBEL-(Doeberitz M, Syrjanen KJ. **Molecular markers: how to apply in practice**. Gynecol Oncol 2006; 103(1): 18-20.