

Principais Marcadores Mucínicos Utilizados Na Prática Clínica: Uma Revisão Bibliográfica

Key Mucinic Markers Used in Clinical Practice: A Bibliographic Review

Adriana do Carmo de Souza

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

Amanda Gasparin de Jesus

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

Ariane Rodrigues Gonçalves

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

Bianca Alice Reinaldin

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

Kauana Siqueira Rosa

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

Laís Kozminski da Costa

Graduanda do curso de Biomedicina da Universidade Positivo

João Luiz Coelho Ribas

Professor Doutor Universidade Positivo

joao.ribas@up.edu.br

RESUMO

Entende-se por Câncer, o conjunto de patologias de diferentes causas, as quais se caracterizam por um crescimento de células agressivas que, sem organização e controle, tornam-se capazes de se dividir com maior velocidade que as células ditas normais. Assim, células cancerígenas podem invadir diferentes tecidos e órgãos, não se restringindo ao seu local de origem e determinando o aparecimento de tumores e metástases. Por diferentes razões - ainda não totalmente esclarecidas pela medicina atual - o mecanismo de proteção primário do organismo pode falhar frente ao surgimento das primeiras células malignas. Dessa forma, a história natural da doença se caracteriza por um início marcado pela aparição de um pequeno número de células anormais, que geralmente passa despercebido, chegando ao estágio de multiplicação descontrolada; no qual os primeiros sinais aparecem, tornando a doença clinicamente perceptível. A literatura afirma que quanto mais rápido o início do tratamento, maiores são as probabilidades de cura, assim, um diagnóstico ainda em seu estado pré-sintomático configuraria um importante avanço para a melhoria do prognóstico desses pacientes. Existem substâncias encontradas em amostras biológicas que, teoricamente, seriam capazes de ajudar nesse estabelecimento de diagnóstico precoce. Essas substâncias, chamadas de marcadores tumorais, têm sido foco de muitos estudos, no sentido de entender sua conexão com a evolução de tumores. Assim, a prevalência do câncer, a dificuldade de tratamento da doença e os danos que ela causa através do mundo, estimularam a realização de um levantamento bibliográfico fazendo uso da literatura mais recente, disponível nas bases de dados Researchgate, Scielo, Persee e PubMed, sobre o auxílio que antígenos mucínicos podem trazer ao diagnóstico, bem como ao acompanhamento de pacientes sofrendo de câncer. Esses marcadores deveriam apresentar níveis elevados somente frente à presença de tumores, entretanto, nem todos os tumores produzem com eficiência. Então, esses componentes celulares, estruturais e bioquímicos não se mostram sensíveis o suficiente para que, em nível de triagem populacional, hoje, possam ser usados no diagnóstico inicial de câncer. Contudo, esta revisão bibliográfica objetivou apresentar informações gerais a respeito de seu uso para o auxílio do diagnóstico e monitoramento, bem como verificar a efetividade do tratamento e a reincidência da doença.

Palavra-chave: Antígenos Mucínicos. Câncer. Diagnóstico. Tumor.

ABSTRACT

Cancer is understood as the group of pathologies with different causes, which are characterized by a growth of aggressive cells that, without organization and control, become capable of dividing faster than the normal cells. Thus, cancer cells can invade different tissues and organs, not being restricted to their original area and determine the appearance of tumors and metastases. For different reasons - not yet fully understood by the present medicine - the organism primary protection mechanism may fail due to the appearance of the first malignant cells. So the disease natural history is marked by the appearing of a small number of abnormal cells, which usually happens unnoticed, reaching the stage of uncontrolled multiplication; and that's where the first signs appear, making the illness clinically perceptible. The literature states that the faster the treatment is begun, greater are the chances of cure, thus, a diagnosis in the pre-symptomatic state would constitute an important advance to improve the prognosis for these patients. There are substances found in biological samples that, theoretically, would be able to help establishing early diagnosis. These substances, called tumor markers, have been the focus of many studies that try to understand their connection to tumor evolution. Therefore, the prevalence of cancer, the difficulty of treating it and the damage caused by the disease around the world stimulated a bibliographical survey using the latest literature available in the Researchgate, Scielo, Persee and PubMed databases about the possible assistance mucin antigens can make in the diagnosis, as well as the monitoring of patients suffering from cancer. These markers should be elevated only in the presence of tumors, however, not all tumors efficiently produce them. Thereby, these cellular, structural and biochemical components are not sensitive enough at the population screening today to be used as initial diagnosis of cancer. However, this literature review aimed to present general information about its use for the support in diagnosis and monitoring, as well as a verification of the effectiveness in the disease treatment and recurrence.

Key words: Mucin Antigens. Cancer. Diagnosis. Tumor.

INTRODUÇÃO

As substâncias produzidas pelos próprios tumores ou pelo organismo, face ao surgimento de células anormais, são conhecidas pelo nome de marcadores tumorais. Esses marcadores, que podem ser hormônios, antígenos de superfície, proteínas ou enzimas que podem estar presentes em células tumorais e em fluidos biológicos. O aparecimento ou as alterações nos seus valores de referência devem alertar para a possibilidade da presença de células cancerígenas (ALMEIDA et al., 2006).

Dentre os diversos tipos de câncer, o mieloma múltiplo foi o primeiro a receber uma associação com uma proteína que indicava a sua presença. Foi em 1847, que Sir Henry Bence Jones encontrou na urina de pacientes que sofriam da doença, uma cadeia leve de imunoglobulinas policlonais, que passaram a ser chamadas de proteínas de Bence Jones (TOMAZ, 2016). Esse acontecimento alertou para a importância de se desenvolver

pesquisas objetivando o reconhecimento de moléculas capazes de identificar a presença de alterações celulares e por consequência, propiciar o início de uma terapia precoce.

De especial relevância para esse levantamento bibliográfico, os antígenos mucínicos ou também conhecidos por antígenos constituídos de carboidrato, foram identificados na década de 80. Dessa forma, essas moléculas, que podem ser identificadas e quantificadas por métodos bioquímicos e imunohistoquímicos, vêm sendo cada vez mais utilizados no cotidiano dos profissionais envolvidos no tratamento do câncer, buscando-se diagnosticar o câncer ainda em sua fase pré-sintomática, realizar o estadiamento, avaliar a resposta individual ao tratamento, detectar possíveis recidivas e mesmo se fazer um prognóstico, de acordo com as alterações de concentração (ALMEIDA et al., 2006).

Essas mucinas são representadas pelas siglas CA, e cada espécie de antígeno mucínico pode ser dirigido para um órgão em especial, como por exemplo, o CA 72.4, que possui elevada especificidade para presença de câncer, mas não está relacionado a um só órgão, sendo que sua sensibilidade aproxima-se de 55% em casos de neoplasias de cólon, 50% em se tratando de câncer de estômago, 45% no que diz respeito à pâncreas e trato biliar e 63% para carcinoma de ovário (VALENTE; MASSABKI, 2001). Já o CA-125 é apontado como sendo o carboidrato mais utilizado na identificação de câncer de ovário, pois apresenta sensibilidade maior que os 63% do CA 72.4, sendo assim, mais eficiente para a detecção de carcinoma de ovariano (VALENTE; MASSABKI, 2001).

O presente trabalho tem por objetivo, apresentar os mais diversos tipos de antígenos mucínicos, destacando o que são, em qual órgão foram originados e qual sua aplicação, com o intuito de abranger os antígenos menos conhecidos e pouco utilizados, abrindo portas para a pesquisa e avanços no âmbito científico de diagnóstico e tratamento de neoplasias.

DESENVOLVIMENTO

Antígenos Mucínicos

Conforme destaca o livro intitulado “Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio”, os marcadores tumorais conhecidos como antígenos constituídos de carboidratos ou simplesmente antígenos mucínicos, podem ser definidos

como glicoproteínas presentes na superfície de células neoplásicas. Segundo os autores são macromoléculas formadas por mucoproteínas e glicoproteínas que estão presentes em diversos tecidos do corpo, dentre os principais destacam-se o epitélio mamário e o epitélio do trato gastrointestinal. Apesar de estarem presentes em vários tecidos possuem demasiada especificidade pelo órgão de origem, com isso é possível diferenciar onde foram produzidos, logo, é viável localizar o tecido lesionado (CASTAÑO et al., 2012).

Os principais antígenos isolados até os dias atuais são: CA19.9, CA-125, CA 15.3, CA 72.4, Antígeno mucóide associado ao carcinoma (MCA). Outros antígenos são pouco citados em pesquisas, mas também possui relevância diagnóstica, são eles: CA 50, CA 242, CA 27.29, CA 549, DU-PAN-2.

Antígeno carboidrato 19.9 (CA 19.9)

Descrito pela primeira vez em 1970 por Koprowki et al, o antígeno carboidrato 19.9 é conhecido por ser o marcador mais utilizado em casos de câncer pancreático. Pertencente a grande família de marcadores mucínicos, esse antígeno possui peso molecular entre 200 Kd e 1000 Kd. É um antígeno carboidrato presente na superfície da célula, também conhecido na literatura pelo nome de Antígeno de Lewis. Produzido por células do ducto pancreático e biliar, por células gástricas, célula do cólon, endométrio e epitélios salivares, seu valor de referência é de 37 U/mL (ALMEIDA et al., 2007; SCATENA, 2015). De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), este antígeno carboidrato mostra-se eficiente em pacientes com carcinoma do pâncreas, vias biliares e tubo digestivo. Nos dois primeiros possui sensibilidade variável de 70% e 60% respectivamente e, por este motivo, no que diz respeito ao estadiamento do câncer e o acompanhamento da resposta ao tratamento, é utilizado na prática clínica como escolha primária. Para tumores envolvendo o estômago, sua sensibilidade é mais baixa, variando em torno de 40% a 60%, diminuindo para 30% a 40% em pacientes com neoplasia colorretal e em casos de câncer hepatocelular tem sua sensibilidade em torno de 30% a 50%. Entretanto, seus níveis podem se mostrar alterados em alguns outros tipos de câncer como o de mama, pulmão, cabeça e pescoço, assim como em certas patologias como as de causa autoimune e em maior

frequência em casos de cirrose hepática, pancreatite, além da doença inflamatória intestinal (ALMEIDA et al., 2007).

Em se tratando do câncer pancreático, possui especificidade de 81% e 94% e por esse motivo é utilizado quando existem dúvidas diagnósticas entre câncer de pâncreas e pancreatite, sendo que no primeiro caso, seus níveis podem se elevar em até 99,9% dos casos, enquanto que no segundo de 4% a 10% quando em casos crônicos e 23% nos quadros agudos. É também utilizado para estabelecimento de diagnóstico de câncer de vesícula, sendo nesse caso, considerado um dos marcadores mais sensíveis (PETERLI, 1999; DEVITA et al., 2001). Atualmente, a aplicação do CA 19.9 é voltada principalmente para avaliação de resposta quimioterápica no tratamento do câncer de pâncreas (HALM, 2000).

Antígeno carboidrato 50 (CA 50)

Esse antígeno carboidrato é conhecido por ser uma glicoproteína, que está presente na superfície das células tumorais, quando localizadas no tecido epitelial do pâncreas e do intestino, podendo ser detectado no plasma. De acordo com Almeida et al, 2006, esse marcador tem seus valores de referência alterados em quase todos os casos de transformações neoplásicas envolvendo o tecido pancreático e intestinal. Ele possui uma sensibilidade semelhante ao marcador CA 19.9, no entanto, também pode ser identificado em doenças envolvendo o fígado e as vias biliares. Dessa forma, na prática clínica, a utilização destes marcadores para fins de diagnóstico é desaconselhada. No entanto, aproximadamente 80% a 90% dos casos de câncer pancreático e câncer colorretal apresentam aumentos significativos nas concentrações desse marcador.

Antígeno Carboidrato 15.3 (CA 15.3)

O marcador tumoral 15.3 - produzido pelas células epiteliais glandulares - em casos de câncer de mama pode ser detectado no soro de pacientes. Essa glicoproteína é tida como o marcador tumoral de primeira escolha para esse tipo de neoplasia. De acordo com o tamanho e peso do tumor, bem como com o seu estadiamento clínico, sua sensibilidade varia, chegando a 88% a 96%, quando o câncer de mama está disseminado. O CA 15.3 tem seu valor de referência de 25U/mL, sendo que uma pequena minoria de 1,3% da população,

tem esse marcador elevado isoladamente, sem que essa elevação tenha qualquer relação com o câncer de mama (TOUITOU et al., 1998). Valores acima da referência para o antígeno carboidrato 15.3 também já foram descritos em outras neoplasias, como em casos de tumores ovarianos, pulmonares e colo uterinos, além de poderem estar associados a certas doenças crônicas como a hepatite, o lúpus e a tuberculose.

Na fase inicial do câncer de mama, em média 23% dos pacientes apresentam aumento desse marcador, sendo que os resultados muito elevados, estão frequentemente associados a uma pior sobrevida para o paciente. Sua elevação após terminado o tratamento deve alertar para uma possível recidiva do câncer ou aparecimento de metástase. Sua avaliação é importante para acompanhamento do paciente, pois essa elevação é perceptível antes mesmo do surgimento de evidências clínicas. Assim, a utilização desse marcador no diagnóstico precoce de recidiva, torna-se fundamental, pois pode ser perceptível até 13 meses antes dos primeiros sinais clínicos diagnosticáveis (KALLIONIEMI et al., 1988).

O aumento dos valores séricos do CA 15.3 em meio ao tratamento do câncer de mama varia de acordo com o estadiamento do paciente, sendo no estágio I de 5% a 30%, entre 15% e 50% no estágio II, variando de 60% a 70% em se tratando do estágio III, e de 65% a 90% no estágio IV (GUIMARÃES et al, 2002). Contudo, a ASCO (American Society of Clinical Oncology) considera que atualmente não existem estudos que provem a eficiência do uso do marcador CA 15.3 para rastreamento populacional ou diagnóstico primário do câncer de mama, nem seu estadiamento após diagnóstico ou acompanhamento quando terminado o tratamento inicial desse tipo de câncer (BAST RCET al., 2000).

Antígeno Carboidrato 125 (CA 125)

O marcador CA 125, em condições normais, produzido pelo epitélio das serosas, trompas de falópio, endométrio e endocérvix é constituído por uma glicoproteína de peso molecular elevado. Classicamente, esse marcador é utilizado para rastreio de casos de neoplasias ovarianas, porém, na prática clínica, ele encontra um conjunto de importantes limitações. Dentre as limitações de maior importância, pode-se citar que o CA 125 não tem seus níveis alterados somente em casos de câncer ovariano, e sim em várias outras

patologias também, como cirrose, hepatite e pancreatite, além dos casos de cistos de ovário e endometriose. Sua sensibilidade é de 50% no primeiro estágio do câncer de ovário, e o custo para a sua detecção, seria bastante alto caso fosse utilizado como forma de triagem populacional. Além desses fatores, a grande maioria desses tipos de neoplasias apresenta-se como doença extra ovariana, e isso ocorre em função da frequente ausência de sintomas nas primeiras fases da doença, permitindo que ela evolua.

Além das patologias citadas acima, valores de referência alterados para o CA 125 também podem ser percebidos em torno de 2% das mulheres em menopausa, 15% das mulheres em fase de pré-menopausa e mulheres com variação de ciclo menstrual; nesses casos esse antígeno tem representatividade bastante baixa, para que seja usado de forma segura como teste de triagem do câncer de ovário (GUIMARÃES et al., 2002).

Assim, hoje sua principal função é permitir o acompanhamento da resposta bioquímica de cada paciente em relação tratamento utilizado e monitorar a possível recaída, em casos de câncer epitelial de ovário. Seu valor de referência é 35U/mL, e sua sensibilidade é de 80% a 85% para o diagnóstico de câncer ovariano do tipo epitelial, podendo variar de acordo com o estadiamento da doença, sendo 50% no estágio I, 90% no estágio II, 92% no estágio III e 94% no estágio IV (GUIMARÃES et al., 2002; JACOBS et al., 1989).

A elevação sérica do marcador tumoral CA 125, pode ocorrer no prazo de dois meses a um ano antes de qualquer sinal ou sintoma clínico de recidiva. O CA 125 pode ainda, ter uma utilidade nos casos de tumores ovarianos, chamados de "borderline", sendo utilizado hoje, no monitoramento do tratamento e na detecção prévia de reincidência, em uma pequena parcela de pacientes com esses tumores.

Como o câncer ovariano é pouco prevalente em termos populacionais, para essa doença, a realização de rastreamento é considerada experimental e o marcador tumoral CA 125 tem sido relacionado ao estudo em outros tipos de problemas como o carcinoma gástrico, o prognóstico de neoplasias do endométrio, a doença trofoblástica gestacional e o linfoma não-Hodgkin em crianças. Assim, o CA 125 é um marcador de importante aplicação clínica no tratamento dos tumores de ovário e seu uso pode ser promissor, no manejo de linfomas e de outros tumores (KOONINGS et al., 1993).

Antígeno mucóide associado ao carcinoma (MCA)

Originado pelas células de mucosa como as glândulas mamárias, o antígeno mucínico MCA é uma glicoproteína de peso molecular de 350 Kd. Sua utilização hoje na prática clínica envolve principalmente o monitoramento do câncer de mama. É analisado pelo método de eletroquimioluminescência que possui como princípio a emissão de luz por meio da aplicação de potenciais de oxidação ou redução a um eletrodo imerso em uma solução que emite radiação, e pode ser encontrado no sangue. Seu valor de referência é de 11U/mL e, embora possua uma especificidade de 87%, sua sensibilidade não ultrapassa aquela atingida pelo marcador CA 15.3. Entretanto, sua utilização não é recomendada para diagnóstico de doença local, embora possua importante papel para o prognóstico e controle terapêutico de alguns tipos de câncer.

As condições e fatores dos quais esse marcador pode vir a apresentar seus níveis aumentados incluem as doenças benignas de mama, totalizando 15%, tumores de ovários, tumores de colo uterino, de endométrio, próstata, na gestação (principalmente no terceiro trimestre), cirrose hepática e hepatite. (ALMEIDA et al., 2007; SEELING et al., 2011; VALENTE et al., 2011; NAOUM, 2012; CARVALHO et al., 2014; MULLER et al., 2015).

Catepsina D

A Catepsina D é um marcador tumoral estudado por ser uma endoprotease lisossomal ácida, relacionada ao câncer de mama (ALMEIDA et al., 2007). O fato de ser uma protease significa que sua função catalítica é hidrolisar ligações peptídicas, muito estáveis sob determinadas condições (BABINE; BENDER, 1997); o termo endoprotease, refere-se à sua capacidade de clivar ligações intermediárias da cadeia peptídica. Embora ela esteja presente naturalmente em células de mamíferos, distribuída de forma desigual nos tecidos, seu valor pode estar aumentado em diversos processos patológicos quando expressa de forma desregulada (CORNÉLIO, 2015). Pesquisa-se então o fenômeno da liberação dessa substância por também as células tumorais, durante sua proliferação no tecido. Nesse caso, a Catepsina D seria responsável por degradar a matriz intersticial e a membrana basal do organismo a fim de estabelecer a hiperproliferação do carcinoma e sua metástase para os tecidos adjacentes. Estudos apontam a existência de uma ligação direta entre a

concentração desse marcador mucínico e o tempo de vida, a curto prazo, do paciente diagnosticado com câncer (ZUCCARI et al., 2008), tais referências demonstram que, quanto maior a quantidade de Catepsina D, mais agressiva é a doença.

Antígeno carboidrato 242 (CA 242)

Ainda com seu mecanismo em estudo, o CA 242 é uma promessa de novos marcadores de câncer colorretal e pancreático, mais específicos e menos sujeitos a interferentes. O marcador tumoral CA 242 é localizado pelo anticorpo monoclonal C 242, obtido ao imunizar camundongos com uma célula de carcinoma colorretal humano (CARPELAN-HOLMSTRÖM et al., 1994). Esse anticorpo liga-se à mucina das células tumorais, uma glicoproteína do antígeno. Por mais que seja normal encontrá-lo – em quantidades muito baixas – em pessoas sem a doença gastrointestinal, é no momento da proliferação celular das células tumorais que ele é mais expresso. Como o CA 242 é expresso geralmente nas patologias malignas, isso o torna mais específico para esse tipo de neoplasia, não aparecendo tão vigorosamente nas benignas (GHERSEL et al., 2009).

Antígeno carboidrato 27.29 (CA 27.29)

Este é um marcador tumoral amplamente utilizado na clínica para prever recorrência de câncer de mama, e no acompanhamento e resultado de tratamento de pacientes em curso avançado da doença. Algumas instituições médicas não aconselham sua utilização no seguimento de mulheres que já tenham sido submetidas a tratamentos da enfermidade em fases iniciais (CASTAÑO et al., 2012). Ele é considerado muito similar ao antígeno 15.3, principalmente quanto a sua sensibilidade, considerada relativamente baixa. Segundo Ferraz et al, nem todos os tumores expressam quantidades significativas deste antígeno, excluindo a possibilidade de um teste negativo ter relevância sobre o diagnóstico. Ainda assim, ele apresenta uma proporção entre seus níveis séricos e a atividade do câncer, apresentando, portanto, uma boa correlação com o curso da doença (ALMEIDA et al., 2007).

Antígeno carboidrato 549 (CA 549)

Este antígeno se expressa na membrana dos glóbulos gordurosos da glândula mamária e trata-se de um marcador tumoral utilizado em casos de câncer de mama, pois se mostra elevado quando a doença está em curso metastático, porém não detectado em estágios iniciais (GAMA, 2012; SERRANO, 2001). Seu valor de referência para o teste é de 15,5U/ml e assim como os outros, também apresenta uma baixa sensibilidade, apesar de uma alta especificidade (ARAÚJO, 2013). O CA 549 permite o acompanhamento da progressão da doença, auxiliando na avaliação do prognóstico, no diagnóstico de pacientes já apresentando sintomas e na resposta ao tratamento (GAMA, 2012). Como apresenta uma semelhança estrutural ao CA 15.3, alguns autores consideram que se trata de diferentes epítomos derivados de um mesmo antígeno (SERRANO, 2001).

Antígeno carboidrato 72.4 (CA 72.4)

O antígeno carboidrato 72.4, também chamado TAG-72, pode elevar a sua especificidade para lesões ulcerativas, mas sem sensibilidade e órgão alvo. A proporção de sensibilidade é maior para neoplasias de cólon, pâncreas, trato biliar e estômago, sendo encontrado também em tumores mucinosos ovarianos. O valor de referência para o marcador tumoral CA 72.4 é de 6U/mL. A aplicação do marcador está na administração do retrocesso e recidiva dos carcinomas do trato digestório. Este marcador é mais sensível do que o CEA e o CA 19.9 para tal patologia (ALMEIDA et al., 2007).

Antígeno glicoproteico do tipo mucinoso (DU-PAN-2)

Trata-se de um antígeno expresso comumente em células epiteliais do ducto pancreático e da árvore biliar hepática (ARAÚJO, 2013), e estudos mostraram que o DUPAN-2 pode ser um produto de secreção das células pancreáticas (METZGAR, 1984). Entretanto, acima de uma determinada concentração no plasma – padrão definido com o método – já se pode desconfiar de uma afecção no trato gastrointestinal, muito provavelmente no pâncreas. Quando a concentração é muito acima do limite, contudo, pode estar relacionada a uma perda de função hepática. Nota-se que esse antígeno não é específico, portanto não deve ser analisado isoladamente. Mas, quando utilizado em conjunto com outros marcadores – principalmente o CA 19.9 – pode ser imprescindível à detecção precoce do câncer.

CONCLUSÃO

Com base nos dados obtidos sobre antígenos mucínicos, constata-se que estes marcadores não são comumente detectados em fases primárias de neoplasias, o que levaria a um diagnóstico precoce. Entretanto, podem ser muito utilizados como forma de seguimento da doença e acompanhamento dos tratamentos de pacientes diagnosticados com câncer, pelo de estarem presentes no mecanismo de formação da enfermidade. Mesmo sendo qualificados de importância clínica e amplamente utilizados, apresentam em sua maioria, uma baixa sensibilidade o que tornaria essencial a utilização de outros meios para detecção da doença.

Sendo assim, é muito importante que se estabeleça uma abrangência maior de informações sobre esses marcadores tumorais; apesar de serem utilizados como métodos complementares, são de extrema relevância, tanto no aparecimento quanto nas recorrências dos diversos tipos de câncer que os antígenos abrangem. Além disso, é imprescindível estudos de novos marcadores que possibilitem a detecção da doença em estágio mais precoce, para que sejam tomadas as devidas providências para o tratamento do paciente o quanto antes e para que a resposta a ele seja alcançada de maneira adequada.

REFERÊNCIAS

ADAMO PORTO GAMA. **Marcadores tumorais**. Disponível em: <<http://adamogama.blogspot.com.br/2012/07/marcadores-tumorais.html>>. Acesso em: 27 set. 2016.

ALKA. **CA 242**. Disponível em: <<http://www.alka.com.br/site/produto-detalle.asp?cod=882>>. Acesso em: 27 set. 2016.

ALMEIDA, J. R. C. D. et al. 305 Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.

ARAÚJO, J. H. G. Principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica: uma revisão bibliográfica. 2013. 68 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 2013.

CASTAÑO, M.R.C.; PALOS, J.D.R.; TORREBLANCA, A.J.G.; **Los marcadores tumorales y su implicación práctica en el laboratorio.** 2012. Disponível em: <<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:SGyQCDCOyMkJ:https://analisclnicosblog.files.wordpress.com/2012/10/los-marcadores-tumorales-y-su-implicac3b3n-prc3a1ctica-en-el-laboratorio-ii.pdf+&cd=3&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>> Acesso em 27/09/16

CARPELAN-HOLMSTRÖM, M. et al. Preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer. **British Journal of Cancer**, v. 71, n. 4, p. 868-872, 1995.

CARVALHO, G C; ALVES, F. Principais marcadores moleculares para os cânceres de pele e mama. **Periódico Científico do Núcleo de Biociências**, v. 4, n. 7, p. 11-17, 2014.

CORNÉLIO, V.E. Estudo de novas metodologias para realização de ensaios com a Catepsina D na busca de inibidores. Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Carlos, 2015.

DEVITA, V T; HELLMAN, S; ROSENBERG, S A. **Cancer: principles & practice of oncology.** 6. ed. v. 1, n. 2. Washington: Lippincott Willians & Wilkins, p. 1190-237, 2001.

EISENBERG, A L A; KOIFMAN, S. Câncer de Mama: Marcadores Tumorais (Revisão de Literatura). **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 47, n. 4, p. 377-388, 2001.

FERRAZ, M L C. G; ANDRIOLO, A. Marcadores Tumorais Bioquímicos. **Moreira Junior**, 2001. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=105&fase=imprime>. Acesso em: 27 set. 2016.

GHERSEL, F. R. et al. Níveis séricos pré-operatórios e imunoexpressão tecidual do marcador tumoral CA 242 no carcinoma colorretal: relação com os aspectos anatomopatológicos da neoplasia. **Arquivo Brasileiro de Ciências da Saúde**, v. 34, n. 3, p. 177-183, 2009.

HALM, U. et al. Decrease of CA 19-9 during chemotherapy with gemcitabine predicts survival time in patients with Advanced pancreatic cancer. **Br. J. Cancer**, v. 82, n. 5, p. 1013-1016, 2000.

INCA. Exames Complementares no Diagnóstico do Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=50>. Acesso em: 01 out. 2016.

JACOBS, I; BAST, Jr R C. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. **Human Reproduction**. v. 4, p. 1-12, 1989.

KALLIONIEMI, O P; OKASA, H; AARAN, R K. Hietanen T, Lehtinen M, Koivula T. Serum CA 15-3 assay in the diagnosis and follow-up of breast cancer. **Journal of Breast Cancer**, v. 58, p. 213-215, 1998.

KAMOSHIDA, S. et al. Immunohistochemical Study of Type-1 Blood Antigen Expressions in

Thyroid Tumors: The Significance for Papillary Carcinomas. **The United States and Canadian Academy of Pathology**, v. 13, n. 7, p. 736-741, 2000.

KOONINGS, P; SCHLAERTH, J. CA-125: A Marker for Persistent Gestational Trophoblastic Disease? **Gynecologic Oncology**, v. 49, p. 240-242, 1993.

METZGAR, R. et al. Detection of a pancreatic cancer-associated antigen (DU-PAN-2 antigen) in serum and ascites of patients with adenocarcinoma. **Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America**, v. 81, n. 16, p. 5242-5246, 1984.

MULLER, C.I.S. et al. **Oncologia**. São Paulo: Elsevier, 2015. 963 p.

NAOUM, P.F. Métodos de avaliação laboratorial. **Academia de ciência e tecnologia**, v. 4, p. 01-13, 2012.

PASANEN, P. A. et al. Clinical evaluation of a new serum tumour marker CA 242 in pancreatic carcinoma. **British Journal of Cancer**, v. 65, n. 5, p. 731-734, 1992.

PETERLI, R. CA 19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. **Schweiz Med Wochenschr**, v. 129, n. 3, p. 77-79, 1999.

SCATENA, R. **Advances in cancer biomarkers: from biochemistry to clinic for a critical revision**. São Paulo: Springer, 2015. 372 p.

SEELIG, H.P.; MEINERS, M. **Análisis clínicos**. [S.L.]: Hispano Europea, 2011. 96 p.

SERRANO, J. Los marcadores biológicos del câncer. **Natura Medicatrix**, v. 19, n. 6, p. 272-278, 2001.

SCHWARTZ M. Specialized techniques of cancer management and diagnosis. **Principles & practice of oncology**. Philadelphia, p. 531-542, 1993.

TOMAZ, A.P.O. Detecção de proteína Bence Jones na urina pelo teste de calor e outros achados laboratoriais no diagnóstico de mieloma múltiplo. 2016. 20 p. Artigo (Especialização em Análises Clínicas) - Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016.

VALENTE, V.; MASSABKI, P.S. Marcadores tumorais de câncer de ovário: o que há de novo. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 9, n. 5, p. 377-388, 2011.

Y, T.; BOGDAN, A. Tumor marker in non malignant diseases. **European Journal of Cancer and Clinical Oncology**, v. 24, p. 1083-1091, 1998.

ZUCCARI, D.A. et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno-histoquímicos nas espécies humana e canina – estudo comparativo. **Arquivo de Ciências da Saúde**, v. 15, n. 4, p. 189-198, 2008.