

MARCADORES TUMORAIS - UMA REVISÃO ATÉ 2018

Paulo Cesar Naoum⁽¹⁾

Flávio Augusto Naoum⁽²⁾

⁽¹⁾ Biomédico, Professor Titular pela UNESP de São José do Rio Preto/SP, Diretor Científico da Academia de Ciência e Tecnologia (AC&T) de São José do Rio Preto/SP.

⁽²⁾ Médico hematologista, Professor Doutor pela FAMERP de São José do Rio Preto/SP, Diretor Clínico da AC&T e do Instituto Naoum de Hematologia de São José do Rio Preto/SP.

Resumo

Marcadores tumorais são moléculas que indicam a presença de malignidades. São potencialmente úteis para detectar o câncer, auxiliar o diagnóstico, avaliar o prognóstico, prever as condições clínicas como respostas ao tratamento, e monitorar a evolução da doença. Devido à baixa prevalência da maioria dos cânceres na população em geral e do limitado grau de sensibilidade e especificidade dos marcadores disponíveis, sua importância como teste de detecção preventiva em pessoas aparentemente saudáveis tem pouco valor médico. Infelizmente, as primeiras publicações sobre os estudos de marcadores tumorais destacavam grandes promessas, mas estudos subsequentes realizados com os marcadores produzidos mostraram resultados contraditórios e alguns até inconclusivos. As informações que apresentamos neste artigo foram fundamentadas em importantes e recentes publicações acadêmicas e educacionais. Os resultados obtidos dessa pesquisa bibliográfica possibilitou formatar um tipo de consulta para 44 marcadores tumorais e 45 marcadores de neoplasias hematológicas, permitindo acessá-los com rapidez e eficiência.

Palavras-chaves: marcadores tumorais, câncer, neoplasias hematológicas.

Summary

Tumor markers are molecules that indicate the presence of malignancy. They are potentially useful in cancer screening, aiding diagnosis, assessing prognosis, predicting in advance a likely response to therapy, and monitoring patients with diagnosed disease. Because of the low prevalence of most cancers in the general population and the limited sensitivity and specificity of available markers, these tests alone are generally of little value in screening for cancer in healthy subjects. Unfortunately, the first reported studies of tumor markers showed great promise, but subsequent studies on the same or related markers yield inconsistent conclusions on stand in direct contradiction to promising results. A variety of problems have been cited to explain these discrepancies, such as general methodologic differences, poor study design, assays that are not standardized or lack reproducibility, and inappropriate or misleading statistical analyses that are often based on samples size too small to draw meaningful conclusions. The guidelines that we present in this article were built on early suggestions and on educational publications. The results of these prospective studies gave a new format to consult and use 44 tumor markers and 45 hematological neoplasia markers.

Key words: tumor markers, cancer and hematological neoplasia.

Introdução

Marcadores tumorais são produtos secretados principalmente por células de tecidos neoplásicos como resposta à presença de tumor. Esses produtos podem ser avaliados quantitativamente ou qualitativamente por métodos bioquímicos, imunológicos, moleculares, citológicos e histológicos. Embora a maioria dos marcadores tumorais sejam investigados no sangue, suas presenças também podem ser detectadas na urina, fezes, outros fluidos corporais, bem como nos próprios tecidos tumorais. Há vários produtos moleculares que são caracterizados como marcadores tumorais, com destaques para proteínas, enzimas, antígenos, moléculas do sistema imune, receptores de membrana, hormônios, cromossomos, oncogenes e genes supressores (1), conforme mostra a figura 1.

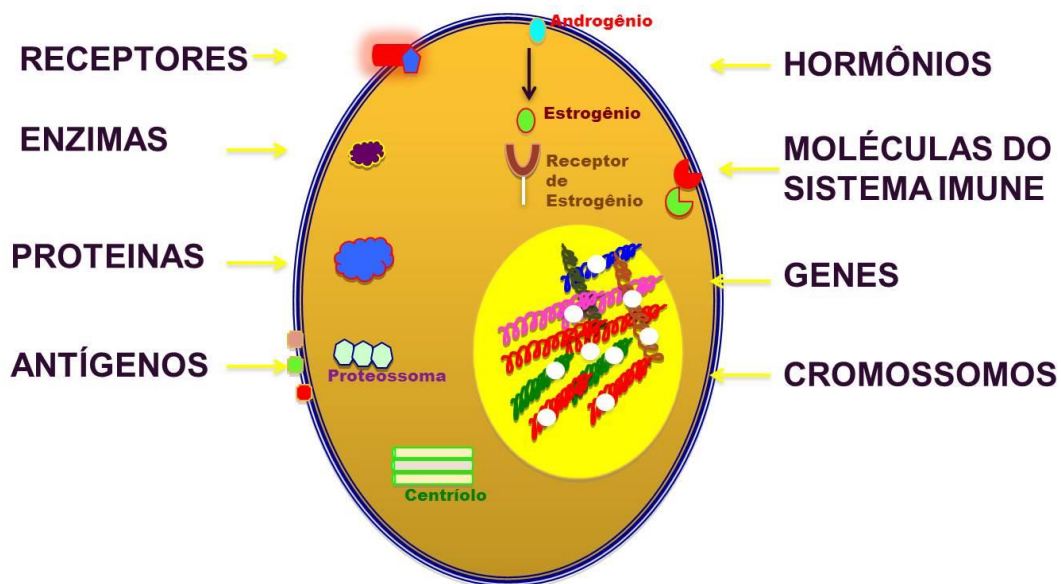


Figura 1- Representação esquemática de uma célula com os principais produtos biológicos que podem ser avaliados como marcadores tumorais.

Historicamente, o primeiro teste laboratorial que precedeu os atuais marcadores tumorais e descrito com fundamentação científica foi publicado em 1848 por Henri Bence-Jones (2). O autor destacou com muita clareza em seu artigo a presença de proteínas anormais na urina de pessoas com mieloma múltiplo que, ao ser aquecida, inicialmente floculava, para, em seguida, precipitar-se intensamente para o fundo do tubo de ensaio. Anos mais tarde, essas proteínas foram identificadas como gama globulinas anormais de cadeias leve e o teste foi denominado por *proteinuria de Bence-Jones*. Um outro indicador tumoral, também precursor dos atuais marcadores tumorais, foi a *pesquisa de sangue oculto nas fezes*, cuja positividade pressupõe a presença de tumores causadores de câncer colo-retal e que promovem sangramentos imperceptíveis no intestino grosso (3). Da mesma forma, a *dosagem bioquímica*

de cálcio sérico, usada notadamente no controle de algumas patologias endócrinas, entre outras aplicações, também foi usada como teste laboratorial para o acompanhamento da evolução de determinados tipos de tumores, com destaques para adenocarcinomas de mama, rim e pâncreas, carcinoma epidermóide do pulmão, mieloma múltiplo, leucemia e linfoma de células T do adulto, entre outros (4). Outros dois testes bioquímicos utilizados no acompanhamento de câncer foram as *dosagens de fosfatases ácida e alcalina*. A elevação persistente e gradativa dos níveis de fosfatase ácida em homens, com alterações morfológicas da próstata, passou a ser considerada como indicadora de possível desenvolvimento tumoral nesta glândula. A fosfatase alcalina elevada, por sua vez, passou a ser indicadora do desenvolvimento tumoral em câncer com metástases óssea e hepática (4). É necessário destacar que todos os *indicadores tumorais* acima descritos ainda são empregados por muitos médicos oncologistas como testes auxiliares na monitoração de determinados tipos de câncer. Por fim, a *eletroforese de proteínas séricas* foi introduzida como teste de auxílio diagnóstico de várias doenças, inclusive de câncer, antes do desenvolvimento tecnológico de rastreamento específico de proteínas feitos por meio de anticorpos monoclonais. Nesse sentido, a eletroforese de proteínas foi e continua sendo um importante teste laboratorial para suspeitas clínicas genéricas, inclusive para a suposição da presença de tumores em desenvolvimento. Como indicador genérico de câncer, por exemplo, verifica-se que o fracionamento eletroforético das proteínas séricas com elevações conjuntas de globulinas alfa-1 e alfa-2 sugerem, entre outras patologias, algum tipo de proliferação tumoral no organismo, mesmo antes de aparecerem os sintomas clínicos da doença (figura 2). A explicação para este fato está fundamentada na presença, entre outros produtos, da *glicoproteína ácida* na região conhecida por globulina alfa-1. A glicoproteína ácida ao mostrar-se elevada passa a ser um importante indicador da fase aguda de inflamações, situação comum na maioria dos tumores malignos. Na região de globulina alfa-2, por sua vez, se condensam entre outros produtos, as proteínas degradadas de células anormais, inclusive as tumorais (5). Na monitoração clínica e analítica de pacientes cujas inflamações se tornaram crônicas, é possível supor que, entre outras patologias, possa estar ocorrendo o desenvolvimento tumoral. Assim sendo, é possível que o proteinograma eletroforético mostre, além das elevações das globulinas alfa-1 e alfa-2, o aumento policlonal da fração gama globulina (figura 3). Por outro lado, a eletroforese de proteínas também pode atuar como indicadora laboratorial de câncer para pessoas portadoras de mieloma múltiplo. Nesses casos, a acentuada condensação de um tipo de imunoglobulina anormal na região de gama globulina, pode ser visualizada como *fração monoclonal* ou *gama monoclonal*, conforme mostra a figuras 4. Todos esses indicadores tumorais, entretanto, devem ser usados em conjunto com a avaliação clínica e na suposição da presença de um tumor primário ou de um câncer. A evolução histórica dos testes que atuaram como indicadores tumorais, alguns deles capazes de promoverem a identificação de tumores e outros na monitoração de tratamentos de vários tipos diferentes de câncer, estimularam pesquisas de produtos celulares que tivessem maior definição analítica na identificação e acompanhamento clínicos de tumores específicos, formatando, ao longo de muitos anos, o que se convencionou denominar de ***marcadores tumorais***.

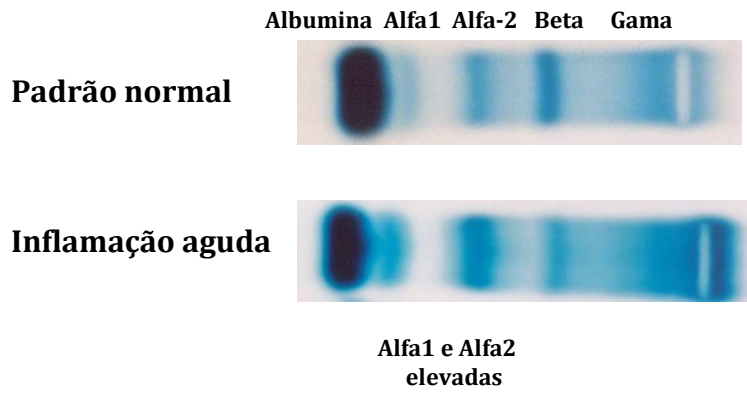


Figura 2- Eletroforese de proteínas séricas com elevações das frações alfa-1 e alfa-2 globulinas em situações de inflamações agudas.

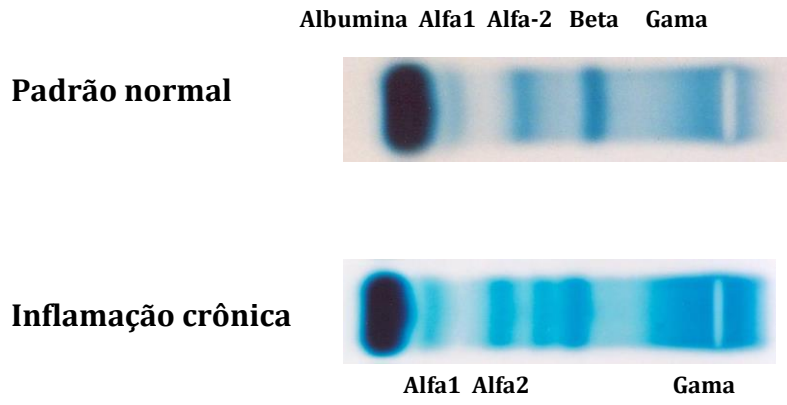


Figura 3- Eletroforese de proteínas séricas com elevações das frações alfa-1, alfa-2 e gama globulina policlonal em situações de inflamações crônicas.

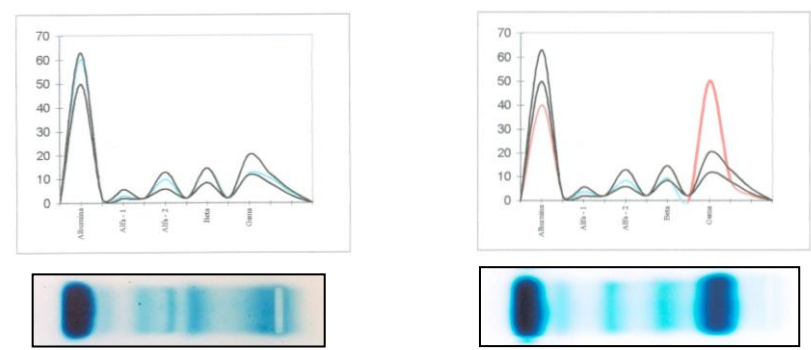


Figura 4- Eletroforese de proteínas séricas com exemplo de gamopatia monoclonal sugestiva de mieloma múltiplo.

Coincidentemente, por volta dos anos 80 do século passado, ocorreu extraordinário avanço de tecnologias imunológicas e moleculares possibilitando a produção de marcadores tumorais com bons níveis de *especificidade* e *sensibilidade*. Define-se a *sensibilidade* de um marcador tumoral como a sua capacidade em detectar precocemente a existência de um tumor (sensibilidade clínica), bem como de identificar pequenas alterações indicadoras da presença de um tumor (sensibilidade analítica). A *especificidade* de um marcador tumoral, por sua vez, é definida como a sua capacidade em mostrar-se negativo na ausência do tumor. Portanto, considera-se um ótimo marcador tumoral para um determinado tipo de tumor aquele em que *sensibilidade* e *especificidade* são superiores a 90% (6).

O desejo e a pressão dos oncologistas para terem um meio analítico sensível, específico e rápido, capaz de auxiliar diagnósticos clínicos confiáveis em pessoas com câncer, fez com que a indústria de produtos laboratoriais colocassem no mercado vários marcadores tumorais, muitos dos quais sem a devida consolidação de suas aplicações e com as seguranças desejáveis. Por conta disso o uso clínico dos marcadores tumorais tem sido alvo de constantes questionamentos, principalmente por parte dos médicos oncologistas. É importante, no entanto, ponderar que suas aplicações se fundamentam em quatro questionamentos frequentes, para os quais há respostas padrões:

1- Os marcadores tumorais, de forma geral, são resolutivos na prevenção do câncer?

Resposta: Não. Os marcadores tumorais devem ser usados apenas como “*teste de auxílio clínico*” ao diagnóstico, detecção precoce e acompanhamento clínico do paciente com câncer, uma vez que alguns marcadores tumorais podem apresentar resultados positivos em pessoas que não tem tumor. Entre o rol de marcadores tumorais disponíveis para o uso clínico há aqueles que são mais resolutivos que outros, e isto se deve ao fato de terem níveis de sensibilidade e especificidade variados. No entanto, as suas indicações devem estar embasadas na clínica do paciente. Por essas razões, seu uso na prevenção do câncer, mesmo considerando aqueles marcadores bem consolidados para determinados tipos de tumores, ainda não tem, **de fato**, um consenso médico sobre sua aplicação universal nesse sentido.

2- Por que para um determinado tipo de câncer há vários marcadores tumorais diferentes?

Resposta: Os exemplos de tumores de mama e próstata explicam com clareza esta pergunta. As diversas alterações moleculares que podem originar esses dois tipos de tumores são mostradas na tabela 1. Entre as nove vias de sinalização celular bem conhecidas cientificamente e relacionadas com a transformação de células normais em tumorais, seis delas estão relacionadas com tumor de mama e cinco com tumor de próstata. Essas lesões alteram vários tipos de sinalizações celulares e liberam diferentes produtos que podem ser usados como marcadores tumorais específicos(7). Por essa razão, alguns tumores de mama são monitorados pelo marcador tumoral CA 15.3, enquanto que outros tumores de mama podem ser acompanhados por outros marcadores

tumorais que são apresentados na tabela 2. O tumor de próstata, por sua vez, apesar da diversidade de causas moleculares, tem na avaliação do PSA o marcador mais sensível e específico, independente da via de sinalização celular alterada.

3- *Por que um determinado marcador tumoral está elevado em diferentes tipos de câncer?*

Resposta: Há vários marcadores tumorais com essas características, porém, o exemplo mais ilustrativo para esta pergunta é o CEA (*Antígeno carcino embrionário*). Elevações de CEA ocorrem em 41% das dezessete neoplasias mais prevalentes no Brasil (8), conforme mostra a tabela 3. Destaca-se, entretanto, que sua alta especificidade de 90 a 95% é usada especialmente para monitorar o tumor colo-retal. Sua avaliação como meio auxiliar para monitorar outros tumores é, portanto, uma escolha do oncologista. Da mesma forma que vários outros marcadores tumorais, o CEA também sofre influência de patologias não tumorais, como são os casos de hepatopatias, doença de Crohn, bronquite, tabagismo e insuficiência renal crônica (9).

4- *Como o oncologista faz a escolha do marcador tumoral ideal para um determinado tipo de câncer?*

Resposta: Em geral a escolha se fundamenta nos seguintes princípios:

(a) *Diagnóstico primário do câncer* : com base na suspeita clínica avalia-se qual o marcador tumoral que tem melhores graus de especificidade e sensibilidade.

(b) *Estadiamento do câncer* : com base na fase e na intensidade do câncer se busca relaciona-lo com níveis de concentrações obtidos em dosagens sequenciais do marcador tumoral escolhido.

(c) *Seguimento (monitoração ou acompanhamento) do câncer* : avalia-se a eficácia do tratamento do câncer em relação à diminuição da concentração do marcador escolhido.

(d) *Remissão ou cura do câncer*: avalia-se o sucesso terapêutico em relação à normalização da concentração do marcador tumoral.

Tabela 1- Diversidade da origem do tumor de mama conforme as vias de sinalização celular alteradas por mutações de seus componentes.

Vias de sinalização celular	Principais tipos de tumores relacionados
Hedgehog	Pele não melanoma, LMC, meduloblastoma, etc.
Ras	Mama , ovário, pâncreas, etc.
Wnt	Mama , próstata , glioblastoma, etc
NF- $\kappa\beta$	Mama , próstata , LLA, mieloma múltiplo, etc.
Akt	Mama , pulmão ⁽¹⁾ , LMA, sarcoma, etc.
Notch	Mama , próstata , cervix, LLA-T, etc
TGF- β	Pâncreas, colo-retal, gastrointestinal, etc.
GCPR	Ovário, próstata , tireoide, colo-retal, etc.
EGFR	Mama , próstata , pulmão, ovário, etc.

⁽¹⁾ Tumor de pulmão de pequenas células.

Tabela 2- Marcadores tumorais disponíveis para avaliação laboratorial de câncer de mama, solicitados conforme critérios do médico oncologista.

Marcador Tumoral Específico	Base biológica de investigação laboratorial
CA 15-3 (<i>Antígeno de câncer</i>)	Antígeno de carboidrato
CA 27-9 (<i>Antígeno de câncer</i>)	Antígeno de carboidrato
CEA (<i>Antígeno carcinoembrionário</i>)	Antígeno de glicoproteína
MEA (<i>Antígeno mucoide</i>)	Antígeno de glicoproteína
ER (<i>Receptor de estrogênio</i>)	Hormônio
RP (<i>Receptor de progesterona</i>)	Hormônio
HER-2 (<i>Receptor do fator do crescimento epidermal Humano-2</i>)	Oncogene amplificado
Oncotype DX-21 <i>gene signature</i>	Oncogene
MammaPrint-70 <i>gene signature</i>	Oncogene
Prosigna (<i>Prognostic gene signature assay</i>)*	Oncogene
Catepsina D-Endoprotease	Enzima
UPA (<i>Ativador de plasminogênio da uroquinase</i>)	Enzima
Catepsina D-Endoprotease	Enzima

- Também conhecido por PAM50 test

Tabela 3- Possibilidades de usar o CEA como teste de auxílio clínico no diagnóstico e monitoração de diferentes neoplasias conforme seus graus de prevalência no Brasil ⁽¹⁾.

Neoplasias	Marcadores usuais ⁽²⁾	Uso de CEA
1- Pele não melanoma	Não tem ⁽³⁾	Não
2- Próstata	PSA	Não
3- Mama	consultar tabela 2	Sim
4- Colo-retal	BRAF V600, KRAS	Sim
5- Pulmão	NSE, ALK, gene EGFR, fr.21. ⁽⁴⁾	Sim
6- Estômago	CA19.9, Her2, CA72.4	Sim
7- Cavidade oral	p53, Ki67	Não
8- Tireoide	Calcitonina	Sim
9- Esôfago	CA19.9	Não
10-Linfoma não Hodgkin	CD20, ALK, B2M, LDH	Não
11-Sistema nervoso central	NSE	Não
12-Bexiga	BTAsat, NMP22, cr.3,7,17 e qp21 ⁽⁵⁾	Não
13-Leucemias	BCR/ABL, B2M	Não
14-Melanoma	BRAF V600, C Kit/CD 117, LD	Não
15-Ovário	CA125, HE4, BRCA1/BRCA2	Sim
16-Laringe	bcl-2, Galectina, KI-67, p53	Não
17-Colo uterino	CA125, HE4	Sim

⁽¹⁾ As 17 neoplasias enumeradas sequencialmente por meio de suas prevalências correspondem a 84% de todos os diferentes tipos de cânceres diagnosticados no Brasil em 2012-2013 (9,10); ⁽²⁾ apresentação de alguns dos marcadores usuais solicitados com maior frequência pelos médicos oncologistas; ⁽³⁾ diagnóstico é feito por biópsia; ⁽⁴⁾ fragmento 21.1 de citoqueratina; ⁽⁵⁾ cromossomos.

Dada a importância em se detectar precocemente um tumor maligno e de monitora-lo durante e após o seu tratamento, verifica-se que a busca de marcadores tumorais mais sensíveis e específicos continua de forma incessante. Entre as estratégias para se obter marcadores cada vez mais eficazes, destacam-se aquelas relacionadas com as tecnologias da *genômica, proteômica e metabolômica*. Na *genômica*, estudam-se os padrões de alterações em genes afetados por diferentes tumores. Alguns desses genes, por exemplo, p53, MYC, RAS, entre outros, tem, no entanto, as *desvantagens* de estarem alterados em mais de um tipo de tumor. Mas,

por outro lado, as identificações de genes restritos a alguns tipos de tumores, por exemplo, BRCA1/2, HER-2, HE-4, BCR/ABL, BRAF V600, entre outros, tem propiciado *vantagens* para diagnósticos precoces de vários tipos de câncer, além de indicar terapias específicas (terapia-alvo) com melhor potencial terapêutico. Na *proteômica*, tecnologia ainda em fase de desenvolvimento para aplicação em oncologia, pretende-se conhecer por meio das análises de centenas a milhares de proteínas, quais delas estariam alteradas nos eventos pré-tumorais, tumorais e pós-tumorais. O resultado desse mosaico proteico poderá estabelecer padrões relacionados com a prevenção e o acompanhamento da evolução tumoral com alto nível de sensibilidade e especificidade analítica. Por fim, a *metabolômica do câncer* - tecnologia avançadíssima que associa as sinalizações dos genes do câncer (genômica), produção de proteína e enzimas anormais (proteômica) e o resultado metabólico da célula tumoral - poderá oferecer em breve alguns dos *marcadores da evolução tumoral* mais completos para prevenção, diagnóstico e monitorização de tumores (11).

Proveniência biológica dos principais marcadores tumorais.

Em geral, os marcadores tumorais são resultantes de:

1- genes mutantes:

1.1- oncogenes- ao serem ativados descontrolam as sinalizações celulares da divisão, do desenvolvimento e da mobilidade celular, bem como das sínteses de receptores de membranas, entre outros. Os oncogenes mais conhecidos se devem às hiperexpressões das sínteses de proteínas ou enzimas, que ocorrem nos genes ALK, Her-2 e EGFR. Há também os oncogenes que, ao sofrerem mutações em seus DNA, podem alterar estruturas proteicas envolvidas em diversas sinalizações celulares, como são os casos dos genes BRAF e Ras.

1.2- supressores- são genes que ao serem desativados falham no controle da morte celular ou na correção de mutações que ocorrem em moléculas de DNA. Os genes supressores que atuam como sensíveis marcadores tumorais são os genes BRCA1 e BRCA2.

2- cromossomopatias- ocorrem com mais frequência em células tumorais e se devem, entre outras causas, à quebra de cromossomos com formação de genes quiméricos que passam a atuar como oncogenes, como é o caso do gene BCR/ABL. Um outro tipo de cromossomopatia é causado por aberrações cromossômicas, ou aneuploidia, fatos que acometem os cromossomos 3, 7, 17 e 21. Por fim, mutações na enzima telomerase aumenta a espessura dos telômeros nos cromossomos de alguns tipos de células tumorais e prolonga o tempo da vida dessas células.

3- produtos celulares- proteínas e enzimas sintetizadas em altas concentrações podem estar relacionadas com a presença de células tumorais. Entre os exemplos mais conhecidos destacam-se a enzima enolase neurônio-específica (NSE), as proteínas S100, o fragmento da proteína cito-queratina (CYFRA 21.1), a desidrogenase láctica (LDH), a proteína p 53, a proteína PD-L1, as fosfatases alcalina e ácida, entre outros.

4- antígenos celulares: são sintetizados em altas concentrações por determinados tipos de células tumorais, por exemplo: PSA, CA15-3, CA 19.9, CA 50, CA125, CEA, BTA, MCA, entre outros.

5- proteínas do sistema imune- quando produzidas de forma anormal, qualitativa ou quantitativamente, por células do sistema imune dão origem, por exemplo, às imunoglobulinas anormais (gamopatias) do mieloma múltiplo, e as proteínas PD-L1 sintetizadas por linfócitos T CD8 e que atuam na destruição de células tumorais presentes em focos inflamatórios pré-cancerosos.

6- hormônios – alguns hormônios estão associados ao crescimento tumoral e suas concentrações passam a ter relativas importâncias no auxílio de diagnóstico e no controle terapêutico. Os hormônios com essas características são os seguintes: calcitonina, hormônios ectópicos, catecolaminas e seus metabólitos, e gonadotrofina coriônica humana (β -HCG), principalmente.

7- antígenos de superfície celular- são grupos de proteínas, carboidratos e açúcares que desempenham funções de antígenos de superfície celular. Os detalhes científicos sobre esses antígenos e suas aplicações são apresentados no item **Marcadores de neoplasias hematológica.**

A figura 5 mostra a foto de uma célula tumoral obtida por microscopia eletrônica plana de alta resolução e modificada por meio de resplandescência computacional para enfatizar visualmente seus produtos citoplasmáticos e nucleares. Esses produtos são, em sua maioria, proteínas e enzimas, e estão sendo estudados na *proteômica* para atuarem como marcadores tumorais.

Ao finalizar a introdução desse artigo, informamos que na sequência apresentaremos 44 marcadores tumorais usados com mais frequência na oncologia e que atuam no auxílio ao diagnóstico, na determinação do tipo de tratamento, na avaliação do prognóstico e na monitoração de recorrência do tumor em, pelo menos, 36 tipos diferentes de câncer que compõe cerca de 90% de todos os tipos de câncer, dos quais 17 estão expostos na tabela 3. São apresentados, também, 45 marcadores de neoplasias hematológicas que diferenciam leucemias e linfomas.

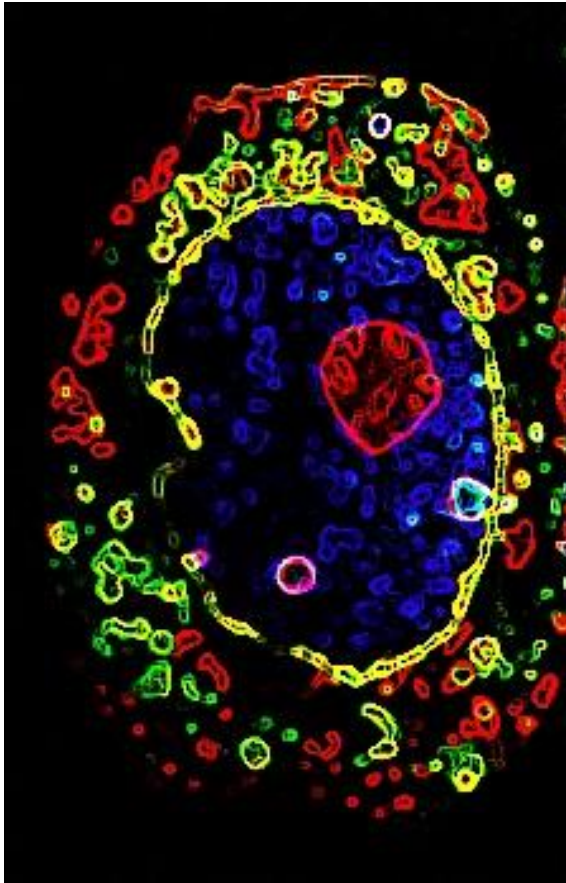


Figura 5- Foto original de uma célula em microscopia eletrônica plana e adaptada por resplandescência computacional. Destacam-se três estruturas bem definidas: o **citoplasma** delimitado pela membrana citoplasmática descontínua e pela membrana nuclear de cor amarela. Observam-se vários produtos citoplasmáticos de cores amarela, vermelha e verde; o **núcleo** com a cor azul está circundado pela membrana nuclear identificada com a cor amarela; o **nucléolo**, dentro do núcleo, está caracterizado por um círculo e componentes internos de cor vermelha. Todos esses produtos coloridos são diferentes tipos de proteínas e enzimas, alguns dos quais já foram isolados para atuarem como marcadores tumorais. Entretanto, com a tecnologia da proteômica será possível identificar quais os melhores marcadores tumorais para células tumorais de tumores específicos.

Principais marcadores tumorais em uso clínico e laboratorial

1- ALK

<u>Significado:</u>	Anaplastic Lymphoma Kinase.
<u>Estrutura biológica:</u>	gene, com função de oncogene.
<u>Alteração pesquisada:</u>	rearranjo ⁽¹⁾ e hiperexpressão do gene ALK.
<u>Tipos de câncer:</u>	linfoma anaplástico de células grande ⁽²⁾ , câncer de pulmão de não pequenas células ⁽³⁾ e outros (tabela 4).
<u>Tecido analisado:</u>	tumor.
<u>Aplicação médica:</u>	auxílio na determinação do tipo de tratamento e prognóstico da doença.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ inversão e translocação do braço curto do cromossomo 2; ⁽²⁾ 60 a 65% de positividade; ⁽³⁾ 3 a 4% de positividade (12).

Tabela 4- Lista de tumores que expressam alterações do gene ALK

Tumores	Tipos de alterações de ALK
Linfoma anaplástico de células grandes	Inversão do braço curto do cromossomo 2. Translocação em 2p com fusão de genes EML4-ALK
Câncer de pulmão de não pequenas células	Translocação cromossômica ALK- Nucleoformina(2;5)
Carcinoma de célula basal	Hiperexpressão de ALK
Câncer de mama	Fusão de genes EML4-ALK
Neuroblastoma	Hiperexpressão de ALK
Carcinoma colo-retal	Fusão de genes EML4-ALK
Tumor miofibroblástico Inflamatório	Várias translocações com fusões de genes
Linfoma difuso de células grandes do tipo B	Várias translocações com fusões de genes
Glioblastoma	Hiperexpressão de ALK
Carcinoma renal	Várias translocações com fusões de genes
Carcinoma da célula escamosa esofágica	Fusão TPM4-ALK
Câncer de ovário	Hiperexpressão de ALK
Melanoma	Hiperexpressão de ALK
Retinoblastoma	Elevação de RNAm de ALK
Plasmocitoma extramedular	Hiperexpressão de ALK

Fonte: Shackelford RE et al., 2015 (13)

2- HER-2

Significado: Human Epidermal growth fator Receptor-2.

Estrutura biológica: gene, com função de oncogene.

Alteração pesquisada: hiperexpressão (ou amplificação) do gene Her-2.

Tipos de câncer: câncer de mama⁽¹⁾, câncer gástrico⁽²⁾ e adenocarcinoma da junção gastroesofágica.

Tecido analisado: tumor.
Aplicação oncológica: determinar se o tratamento com um tipo específico de terapia alvo é apropriado ao paciente.
Interferência: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 20% de positividade (14); ⁽²⁾ 27% de positividade (15).

3- EGFR

Significado: Epidermal Growth Factor Receptor.
Estrutura biológica: gene, com função de oncogene.
Alteração pesquisada: hiperexpressão (ou amplificação) do gene EGFR.
Tipos de câncer: câncer de pulmão de não pequenas células⁽¹⁾.
Tecido analisado: tumor.
Aplicação oncológica: determinar se o tratamento com um tipo específico de terapia alvo é apropriado ao paciente, bem como na avaliação do prognóstico da doença.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾>60% de positividade (16).

4- BRAF V600

Significado: B protein of Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Valine originada pela mutação (substituição) do aminoácido Valina por ácido glutâmico na posição 600 da proteína Raf.
Estrutura biológica: gene, com função de oncogene.
Alteração pesquisada: mutação de V600 no gene BRAF.
Tipos de câncer: melanoma cutâneo⁽¹⁾ e câncer colo-retal.
Tecido analisado: tumor.
Aplicação oncológica: identificação de portadores da mutação V600 que poderiam ser beneficiados com terapia-alvo.
Interferentes: não há.
Observação: ⁽¹⁾ 50% de positividade (17).

5- K-Ras

Significado: proteína K- Rats sarcome.
Estrutura biológica: gene, com função de oncogene.
Alteração pesquisada: hiperexpressão das ações sinalizadoras de Ras (18).
Tipos de câncer: câncer colo-retal⁽¹⁾ e câncer de pulmão de não pequenas células⁽²⁾.
Tecido analisado: tumor.
Aplicação oncológica: detectar se o tratamento com um determinado tipo de terapia alvo é apropriado ao paciente.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 30 a 40% de positividade (18); ⁽²⁾ 15 a 25% de positividade (19).

6- BRCA 1/BRAC2

<u>Significado:</u>	Breast Cancer do tipo 1/ tipo 2
<u>Estrutura biológica:</u>	genes, com funções de genes supressores.
<u>Alteração pesquisada:</u>	hipoexpressão dos genes BRCA1 e BRCA2 ⁽¹⁾
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de ovário ⁽²⁾
<u>Tecido analisado:</u>	sangue
<u>Aplicação oncológica:</u>	determinar se o tratamento com um tipo específico de terapia alvo é apropriado ao paciente.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ a hipoexpressão desses genes supressores prejudica o reparo do DNA defeituoso e diminui a indução à morte da célula tumoral (apoptose); ⁽²⁾ 43% de positividade (35% para BRCA1 e 8% para BRCA2) em pessoas com história familiar de câncer ovariano (20).

7- Fusão de genes BCR/ABL

<u>Significado:</u>	BCR: Breackpoint Cluster Region / ABL: Abelson Leukemia Vírus .
<u>Estrutura biológica:</u>	cromossomo com translocação e produção de cromossomo anormal (Ph) que contém genes quiméricos BCR/ABL.
<u>Alteração pesquisada:</u>	presença do cromossomo Philadelphia (Ph).
<u>Tipos de câncer:</u>	leucemia mielóide crônica ⁽¹⁾ , leucemia linfoblástica aguda ⁽²⁾ , leucemia mielóide aguda.
<u>Tecido analisado:</u>	sangue e/ou medula óssea.
<u>Aplicação oncológica:</u>	para confirmar diagnóstico, avaliar resposta à terapia alvo e monitorar a evolução da doença.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 95% de positividade; ⁽²⁾ 25 a 30% de positividade em adultos e 2 a 10% em crianças (21).

8- Cromossomos 3, 7, 17 e 9p21

<u>Estrutura biológica:</u>	cromossomos.
<u>Alteração pesquisada:</u>	aberrações cromossômicas (aneuploidia).
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de bexiga ⁽¹⁾ .
<u>Tecido analisado:</u>	urina ⁽²⁾ .
<u>Aplicação oncológica:</u>	auxiliar a monitoração da recorrência do tumor.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 85% de positividade na avaliação conjunta dos cromossomos (22); ⁽²⁾ Pesquisa citogenética por hibridização <i>in situ</i> por meio da técnica de fluorescência (FISH) em urina com hematúria.

9- Telomerase

Estrutura biológica: cromossomos.
Alteração pesquisada: concentração de ribonucleína que envolve os cromossomos (telomerase)⁽¹⁾.
Tipos de câncer: câncer de bexiga.
Tecido analisado: urina.
Aplicação oncológica: confirmar diagnóstico⁽²⁾ e monitoração da recorrência do tumor.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ biologia molecular de PCR em tempo real com o uso de transcriptase reversa de telômero humano (hTERT); ⁽²⁾ 70 a 80% de positividade (23).

10- NSE

Significado: Neuron Specific Enolase.
Estrutura biológica: enzima.
Alteração pesquisada: concentração de NSE.
Tipos de câncer: câncer de pulmão de pequenas células ⁽¹⁾ e neuroblastoma ⁽²⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicação oncológica: auxiliar no diagnóstico e avaliar a resposta ao tratamento.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 90% de positividade em câncer avançado, 60% em carcinoides e 40% em câncer de ilhotas celulares (24); ⁽²⁾ não se conhece a positividade exata (25).

11- S100

Significado: Soluble proteins **100**
Estrutura biológica: grupo de proteínas que se ligam ao cálcio e são subdivididas em S100A1, S100A4....S100A12.
Alteração pesquisada: concentração de S100.
Tipos de câncer: melanoma cutâneo⁽¹⁾, câncer colo-retal⁽²⁾, sarcomas⁽³⁾, astrocitomas⁽³⁾, tumor estromal⁽³⁾ e câncer gastrointestinal⁽³⁾.
Tecido analisado: sangue
Aplicação oncológica: auxiliar no diagnóstico.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 51% de positividade (26); ⁽²⁾ A expressão elevada da proteína S100A4 associa com metástases nos linfonodos (27); ⁽³⁾ Ainda não se conhece os graus de positividade.

12- CYFRA 21.1

Significado: Cytokeratin 19 Fragments.
Estrutura biológica: proteínas.
Alteração pesquisada: concentração de CYFRA 21.1
Tipos de câncer: câncer de pulmão⁽¹⁾, câncer de mama⁽²⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicação oncológica: auxiliar na monitoração de recorrência do tumor.

Interferentes: patologias não malignas do pulmão e da mama.
Observações: ⁽¹⁾ próximo de 100% de positividade, incluindo os carcinomas de células escamosas e de pequenas células do pulmão (28); ⁽²⁾ 80 a 84% de positividade na recorrência do tumor de mama (29).

13- LDH

Significado: Lactic **d**ehydrogenase.
Estrutura biológica: enzima.
Alteração pesquisada: concentração de LDH.
Tipos de câncer: vários tipos de câncer ⁽¹⁾.

Tecido analisado: sangue.
Aplicação oncológica: auxiliar na monitoração da recorrência do tumor⁽²⁾.
Interferentes: hepatite, ataque cardíaco, anemias hemolíticas, lesões musculares, drogas (aspirina, narcóticos, álcool, anestésicos).
Observações: ⁽¹⁾ altas concentrações de LDH estão relacionadas com excessiva destruição de tecidos normais por metástase tumorais; ⁽²⁾ aumento de risco de morte em câncer de próstata, pulmão, colo-retal, gastro-esofágico, ginecológicos e neoplasias hematológicas (30).

14: p 53

Significado: **proteína 53**
Estrutura biológica: proteína
Alteração pesquisada: concentração da proteína p 53⁽¹⁾
Tipos de câncer: câncer esofágico, câncer colo-retal, câncer do pâncreas, carcinoma hepatocelular e câncer de mama⁽²⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicação oncológica: auxiliar no diagnóstico e monitoração do tratamento, especialmente nos estágios iniciais do crescimento do tumor.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ p 53 é uma proteína sintetizada pelo *gene p 53* que induz a apoptose (ou morte programada) das células, notadamente das tumorais. A diminuição da síntese de p 53 ocorre em cerca de 50% de todos os cânceres, com diferentes graus de sensibilidade analítica quando avaliada por teste imunológico com anticorpo monoclonal anti-p53, que está disponível como marcador tumoral; ⁽²⁾ 23 a 68% de positividade, com baixa sensibilidade para carcinoma hepatocelular e câncer de mama (31).

15- NMP 22

Significado: Nuclear **M**atrix **P**rotein **22**.
Estrutura biológica: proteína
Alteração pesquisada: concentração de NMP22.

Tipos de câncer: câncer de bexiga⁽¹⁾.
Tecido analisado: urina.
Aplicação oncológica: monitorar resposta ao tratamento⁽²⁾.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 78% de positividade; ⁽²⁾ Recidiva do tumor e metástase elevam a NMP22 (32).

16- 5-Protein signature (OVA 1®)

Significado: Identificação específica da **Proteína 5(Ovarian cancer 1)**
Estrutura biológica: proteínas microfibrilares que regulam as células endoteliais.
Alteração pesquisada: avaliação de cinco proteínas diferentes cujos resultados representam positividade ou negatividade da presença de massa tumoral.
Tipos de câncer: câncer de ovário⁽¹⁾.
Tecido analisado: sangue, fluidos peritonal e ascítico.
Aplicação oncológica: prospecção pré-cirúrgica de massa pélvica suspeita de câncer de ovário.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 95% de positividade (33,34).

17- Catepsina D - Endoproteinase

Significado: não há.
Estrutura biológica: enzima⁽¹⁾.
Alteração pesquisada: concentração de catepsina D.
Tipos de câncer: câncer de mama.
Tecido analisado: tumor.
Aplicação oncológica: avaliação de câncer de mama com pior prognóstico.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ é provável que a elevação da catepsina D degrada os proteoglicanos da matriz da membrana basal facilitando a angiogênese e metástase (35).

18- M2PK

Significado: **M2-isoform of Pyruvate Kinase**
Estrutura biológica: enzima.
Alteração pesquisada: concentração de M2PK.
Tipos de câncer: câncer colo-retal⁽¹⁾.
Tecido analisado: fezes.
Aplicações oncológicas: monitoração do tratamento do tumor.
Interferentes: sangramento intestinal.
Observações: ⁽¹⁾ 90% de positividade (36).

19- HE-4

Significado: **Human Epididymis protein-4.**
Estrutura biológica: proteína.
Alteração pesquisada: positividade para presença da proteína HE-4⁽¹⁾.
Tipos de câncer: câncer de ovário.

Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: planejar o tratamento do câncer, avaliar a progressão da doença e monitorar a recorrência.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ a avaliação da positividade de He-4 em conjunto com a elevação de CA-125 atinge 95% de sensibilidade clínica para as aplicações oncológicas (37).

20- Cromagranina A

Significado: não há.
Estrutura biológica: proteína.
Alteração pesquisada: concentração de cromagranina A.
Tipos de câncer: tumores neuroendócrinos ⁽¹⁾ ⁽²⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: auxiliar no diagnóstico, avaliar a resposta ao tratamento e monitorar possibilidade de recorrência do tumor.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ feocromocitoma, síndrome carcinoide, carcinoma medular da tireoide, adenoma hipofisário, carcinoma das ilhotas do pâncreas e neoplasias endócrinas múltiplas; ⁽²⁾ 50% de positividade em tumores neuroendócrinos (38).

21- Beta microglobulina

Significado: não há.
Estrutura biológica: proteína.
Alteração pesquisada: concentração de beta microglobulina.
Tipos de câncer: mieloma múltiplo, leucemia linfocítica crônica e alguns linfomas.
Tecido analisado: sangue, urina e fluido cérebro-espinal.
Aplicações oncológicas: determinar o prognóstico da doença e monitorar resposta ao tratamento.
Interferentes: citomegalovírus (39).
Observações: não há.

22- SMRP

Significado: Soluble Mesothelin Related Peptide.
Estrutura biológica: peptídeo.
Alteração pesquisada: concentração de SMRP.
Tipo de câncer: câncer epitelial do ovário⁽¹⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: auxiliar o diagnóstico e monitorar a resposta ao tratamento.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ 82% de positividade; quando associado com CA 125 a positividade é de 98,4% (40).

23- TdT

Significado: Terminal deoxynucleotidyl Transferase.

<u>Estrutura biológica:</u>	enzima (DNA polimerase).
<u>Alteração pesquisada:</u>	expressão da enzima ⁽¹⁾ .
<u>Tipo de câncer:</u>	leucemias ⁽²⁾ , linfomas e câncer de células Merkel ⁽³⁾ .
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar no diagnóstico e monitorar pacientes transplantados.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ Informações mais completas em “Marcadores de neoplasias hematológicas; ⁽²⁾ negativo na LMA-M (41); ⁽³⁾ carcinoma neuroendócrino de pele raro e agressivo com 80% de positividade (42).

24- Fibrina/Fibrinogênio (FDP)

<u>Significado:</u>	Fibrin Degradation Products.
<u>Estrutura biológica:</u>	proteínas.
<u>Alteração pesquisada:</u>	produtos de degradação de fibrina e fibrinogênio ⁽¹⁾ .
<u>Tipo de câncer:</u>	câncer de bexiga.
<u>Tecido analisado:</u>	urina.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	monitorar resposta ao tratamento e progressão do tumor.
<u>Interferentes:</u>	inflamações no trato urinário.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ esses produtos estão ausentes ou em baixas concentrações em pessoas saudáveis, mas elevados naquelas com câncer de bexiga (43).

25- KI 67

<u>Significado:</u>	proteína histônica de número 67.
<u>Estrutura biológica:</u>	proteína ⁽¹⁾ .
<u>Alteração analisada:</u>	maior expressão de KI-76 na amostra tumoral.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de mama e câncer de próstata.
<u>Tecido analisado:</u>	tumor.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	<i>câncer de mama</i> : específico ao prognóstico de tumor de mama RE positivo e grau histológico 2 (44) ; <i>câncer de próstata</i> : avaliação de prognóstico (45).
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ proteína nuclear que indica o grau de proliferação celular e é identificada através do anticorpo monoclonal MIB-1.

26- Fosfatase Alcalina

<u>Significado:</u>	não há.
<u>Estrutura biológica:</u>	enzima.
<u>Alteração analisada:</u>	concentração da fosfatase alcalina.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer ósseo, câncer hepático.
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	avaliação da presença de metástases óssea e hepática ⁽¹⁾ .
<u>Interferentes:</u>	doenças não malignas dos ossos e fígado.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ metástases provenientes de tumores primários de câncer de próstata, câncer de mama, leucemias e sarcoma, entre outros (46).

27- Fosfatase ácida

<u>Significado:</u>	não há.
<u>Estrutura biológica:</u>	enzimas
<u>Alteração analisada:</u>	concentração da fosfatase ácida.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de próstata
<u>Tecido analisado:</u>	sangue
<u>Aplicações oncológicas:</u>	monitorar a evolução de câncer da próstata ⁽¹⁾ .
<u>Interferentes:</u>	várias doenças, por exemplo, doença de Paget, outras hiperplasia da próstata, doenças de Gaucher e Niemann-Pick, etc.

Observações: ⁽¹⁾pacientes com câncer de próstata com células tumorais confinadas dentro da cápsula (tumor primário) geralmente tem níveis normais de fosfatase ácida, porém, em casos de metástases, mais de 50% dos pacientes com câncer de próstata a tem elevada (46).

28- AFP

<u>Significado</u>	Alpha-Feto Protein.
<u>Estrutura biológica:</u>	proteína.
<u>Alteração pesquisada:</u>	concentração de AFP.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de fígado ⁽¹⁾ e tumores de células germinais (ovário e testículo).
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar o diagnóstico e monitorar o tratamento de câncer de fígado; avaliar o estágio, o prognóstico e a resposta ao tratamento dos tumores de células germinais.
<u>Interferentes:</u>	gestação, hepatite e cirrose.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 70% de positividade (47).

29 -PSA

<u>Significado:</u>	Prostatic Specific Antigen
<u>Estrutura biológica:</u>	antígeno.
<u>Alteração pesquisada:</u>	concentração de PSA.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de próstata ⁽¹⁾ .
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar no diagnóstico, avaliar a resposta ao tratamento e monitorar a recorrência do tumor.
<u>Interferentes:</u>	prostatite, hiperplasia benigna, trauma e manipulação da próstata, ejaculação.
<u>Observação:</u>	⁽¹⁾ há controvérsias científicas na interpretação de resultados, por exemplo, há pesquisas que apontam 40% de positividade (48) e outras que indicam 83% (49).

30- CA 15-3

<u>Significado:</u>	Carbohydrate Antigen 15-3.
<u>Estrutura biológica:</u>	antígeno.

Alteração pesquisada: concentração de CA 15-3.
Tipos de câncer: câncer de mama⁽¹⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: avaliar a resposta ao tratamento e monitorar a possibilidade de recorrência do tumor
Interferentes: hepatite crônica, tuberculose, Lupus eritematoso sistêmico e sarcoidose.
Observações: ⁽¹⁾ bom marcador para avaliação de câncer de mama, mas tem baixa sensibilidade no início da doença (46, 50).

31- CA 27.29

Significado: Carbohydrate Antigen **27.29**.
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de Ca 27.29.
Tipos de câncer: mama⁽¹⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: monitorar a eficiência do tratamento.
Interferentes: não há.
Observações: ⁽¹⁾ menos sensível que o CA 15-3, mas com boa relação entre sua concentração e atividade da doença (50).

32- CA 19-9

Significado: Carbohydrate Antigen **19-9**.
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de CA 19-9.
Tipos de câncer: câncer de pâncreas⁽¹⁾, câncer de vesícula e duto biliar, e câncer de estômago.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: monitorar a eficiência do tratamento.
Interferentes: cirrose hepática, pancreatite, doença inflamatória intestinal e doenças auto-imune.
Observações: ⁽¹⁾ 70 a 90% de positividade (6, 50).

33- CA 50

Significado: Carbohydrate Antigen **50**.
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de CA-50
Tipos de câncer: câncer de pâncreas⁽¹⁾ e câncer gastrointestinal.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: monitorar a eficiência do tratamento⁽²⁾.
Interferentes: doenças hepáticas e biliares, e pancreatite.
Observações: ⁽¹⁾ 80 a 95% de positividade; ⁽²⁾ por ter sensibilidade e especificidade similares ao do CA 19-9, não há necessidade de usa-lo quando se avalia o CA 19-9 (51).

34- CA 72-4⁽¹⁾

Significado: Carbohydrate Antigen **72-4**.
Estrutura biológica: antígeno.

Alteração pesquisada: elevação da concentração de CA 72-4⁽¹⁾⁽²⁾.
Tipos de câncer: câncer do sistema digestivo⁽³⁾ e câncer de ovário.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: auxiliar no controle de remissão e recidivas do câncer.
Interferentes: hepatopatias, pancreatite, inflamações gastrointestinais.
Observações: ⁽¹⁾ também conhecido por TAG 72; ⁽²⁾ mais sensível que o CEA e CA 19-9; ⁽³⁾ inclui os seguintes tipos de câncer: cólon, estômago, pâncreas e trato digestivo (52).

35- CA 125

Significado: Carbohydrate Antigen 125.
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de CA 125.
Tipos de câncer: câncer de ovário⁽¹⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: auxiliar o diagnóstico, seguimento da resposta ao tratamento e predizer a recorrência do tumor.
Interferentes: cirrose hepática, cistos de ovário, endometriose, hepatite, pancreatite.
Observações: ⁽¹⁾ 80 a 95% de positividade (6, 50).

36- CEA

Significado: Carcino Embryonic Antigen
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de CEA.
Tipos de câncer: câncer colo-retal⁽¹⁾ e vários tipos de câncer⁽²⁾⁽³⁾.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológicas: avaliar a eficiência do tratamento e monitorar a recorrência do tumor.
Interferentes: tabagismo, doença de Crohn, hepatopatias, insuficiência renal.
Observações: ⁽¹⁾ 90 a 95% de positividade; ⁽²⁾ 40 a 47% de positividade (47); ⁽³⁾ ver tabela 3.

37- MCA

Significado: Mucin-like Carcinoma associated Antigen.
Estrutura biológica: antígeno.
Alteração pesquisada: concentração de MCA.
Tipos de câncer: câncer de mama⁽¹⁾, câncer de ovário, câncer de colo uterino, câncer de endométrio e câncer de próstata.
Tecido analisado: sangue.
Aplicações oncológica: câncer de mama com metástase^{(2) (3)}.
Interferentes: gestação e doenças benignas da mama.
Observações: ⁽¹⁾ é a principal aplicação deste marcador; ⁽²⁾ seus resultados tem correlação com CA 15-3; ⁽³⁾ 60% de positividade para câncer de mama recorrente (53).

38- SCC-Ag

<u>Significado:</u>	Squamous Cell Carcinoma-Antigen
<u>Estrutura biológica:</u>	antígeno.
<u>Alteração pesquisada:</u>	concentração de SCC-Ag.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de cabeça e pescoço (células escamosas).
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar no diagnóstico e monitoração do tumor ⁽¹⁾
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 83% de positividade (54).

39- BTA

<u>Significado:</u>	Bladder Tumor Antigen
<u>Estrutura biológica:</u>	antígeno.
<u>Alteração pesquisada:</u>	concentração de BTA.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de bexiga.
<u>Tecido analisado:</u>	urina.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar o diagnóstico ⁽¹⁾ , monitorar a resposta ao tratamento e a recorrência do tumor.
<u>Interferentes:</u>	litíase urinária, irritação da bexiga, sonda vesical por período longo.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 40 a 90% de positividade (6, 50).

40- PD-L1

<u>Significado:</u>	Programed Death - Ligand 1.
<u>Estrutura biológica:</u>	proteína do sistema imunológico.
<u>Alteração pesquisada:</u>	PD-L1 é uma proteína existente nos linfócitos T que, ao serem ativadas, induzem a morte dessas células. Células tumorais de alguns tipos de câncer se especializaram em produzir proteínas estimuladoras de PD-L1 e, assim, causam a morte de linfócitos citotóxicos, tornando os tumores mais agressivos devido à diminuição da imunidade celular do paciente. A alteração pesquisada busca saber se as células tumorais estão ativando o PD-L1.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer de pulmão de não pequenas células, melanoma, câncer de rim e câncer de bexiga, entre outros.
<u>Tecido analisado:</u>	tumor.
<u>Aplicação oncológica:</u>	determinar se a terapia com imunoterapia específica anti-PD-L1 está beneficiando o paciente (55).
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	não há.

42- Imunoglobulinas

<u>Significado:</u>	não há.
<u>Estrutura biológica:</u>	proteínas do sistema imunológico.
<u>Alteração pesquisada:</u>	elevações das concentrações de globulinas γ ou β com traçado eletroforético ou cromatográfico do tipo monoclonal ⁽¹⁾ ou biclonal.
<u>Tipos de câncer:</u>	mieloma múltiplo e macroglobulinemia de Waldstron.

<u>Tecido analisado:</u>	sangue e urina.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar o diagnóstico, avaliar resposta ao tratamento e monitorar a recorrência do tumor.
<u>Interferentes:</u>	não há.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ as gamopatias monoclonais são mais frequentes que as biclonais (5, 56).

43- β -HCG

<u>Significado:</u>	β -Human Chorionic Gonadotrophin.
<u>Estrutura biológica:</u>	hormônio.
<u>Alteração pesquisada:</u>	elevação da concentração de β -HCG.
<u>Tipos de câncer:</u>	coriocarcinoma e tumores de células germinais (testículo e ovário) ⁽¹⁾ .
<u>Tecido analisado:</u>	sangue e urina.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	avaliar o estágio, o prognóstico e a resposta ao tratamento.
<u>Interferentes:</u>	gestação.
<u>Observações</u>	⁽¹⁾ 90 a 100% de positividade (6, 9, 46).

44- Calcitonina

<u>Significado:</u>	não há.
<u>Estrutura biológica:</u>	hormônio.
<u>Alteração pesquisada:</u>	elevação da concentração de Calcitonina.
<u>Tipos de câncer:</u>	câncer medular da tireóide.
<u>Tecido analisado:</u>	sangue.
<u>Aplicações oncológicas:</u>	auxiliar o diagnóstico, avaliar a resposta ao tratamento e monitorar a possibilidade de recorrência do tumor ⁽¹⁾ .
<u>Interferentes:</u>	anticorpos heterofílicos.
<u>Observações:</u>	⁽¹⁾ 90% de positividade (57).

Marcadores de neoplasias hematológicas

Os marcadores de neoplasias hematológicas foram gradualmente desenvolvidos à medida que os conhecimentos e as aplicações de novos anticorpos monoclonais eram descobertos. Como se sabe, os anticorpos monoclonais disponíveis para o emprego em análises laboratoriais reagem com antígenos celulares de membrana citoplasmática e identificam diferenças moleculares de células morfológicamente semelhantes. Este tipo de avaliação, conhecido como imunofenotipagem celular, facilitou, num primeiro momento, a realização de diagnósticos diferenciais para doenças complexas como leucemias e linfomas. Com o surgimento da citometria de fluxo e suas amplas aplicações, foi possível especificar diversidades celulares através de seus tamanhos, da quantidade e qualidade de grânulos citoplasmáticos e, por fim, dos componentes nucleares. A multiplicidade de informações dessas características celulares identificaram até o presente cerca de 300 tipos de **CD**, ou *Cluster of Differentiation*, cujo significado em português significa *grupos de antígenos que diferenciam células semelhantes*. As primeiras células identificadas por essas tecnologias complementares foram os linfócitos T CD4 e CD8, usadas notadamente para monitorar pacientes portadores de vírus HIV. Na sequência de

suas aplicações na clínica médica, outras técnicas laboratoriais de imunofenotipagem e de citometria de fluxo foram desenvolvidas para identificarem e quantificarem células tronco hematopoiéticas em pacientes submetidos a transplantes de medula. Resultante de toda essa evolução tecnológica surgiram, em seguida, os marcadores imunológicos de neoplasias hematológicas, direcionadas para células que se mostravam citologicamente semelhantes, por exemplo, em leucemia linfóide aguda (LLA), leucemia mielóide aguda (LMA), linfomas não-Hodgkin, entre outros. Atualmente o uso desses marcadores está muito diversificado e suas aplicações tem sido úteis para determinar o grau de gravidade clínica de algumas neoplasias hematológicas, bem como monitorar a recorrência da doença. Apresentaremos, a seguir, tabelas ilustrativas dos principais marcadores de neoplasias hematológicas, incluindo principalmente os imunológicos e os citogenéticos, para a diferenciação laboratorial dos tipos de LLA de células B ou LLA-B (tabela 5), LLA de células T ou LLA-T (tabela 6), diagnóstico diferencial de doenças linfoproliferativas crônicas (tabela 7), diagnóstico diferencial dos diversos tipos de LMA (tabela 8), e diagnóstico diferencial de linfomas por meio de alterações citogenéticas e expressão de oncogenes (tabela 9) (6, 50, 58).

Tabela 5- Marcadores de neoplasias hematológicas usados para cinco tipos diferentes de Leucemia Linfóide Aguda de células B, ou LLA-B.

Tipos de LLA-B	CD19	HLA-DR⁽¹⁾	TdT⁽²⁾	CD10	CD20	Ig ct⁽³⁾	Ig sp⁽⁴⁾
Pró-B	+	+	+	-	-	-	-
B-comum	+	+	+	+	+/-	-	-
Pré-B	+	+	+	+	+/-	+	-
Pré-B/B	+	+	+	+	+/-	+	+
B-matura	+	+	+/-	+/-	+	-	+

⁽¹⁾ HLA-DR – antígeno leucocitário humano ligado ao antígeno D; ⁽²⁾ TdT - transferase deoxitidil terminal; ⁽³⁾ Ig ct- translocação cromossômica (ct) entre os genes de imunoglobulinas (Ig); ⁽⁴⁾ Ig sp- células simples positiva (sp) identificadas com imunoglobulinas (Ig).

Tabela 6- Marcadores de neoplasias hematológicas usados para quatro tipos diferentes de Leucemia Linfóide Aguda de células T, ou LLA-T.

Tipos de LLA-T	TdT/CD3	CD5/CD7	CD2	CD1	CD4/8
Pró-T	+	+	-	-	-
T-Precoce	+	+	+	-	-
T-Intermediária	+	+	+	+	CD4 e CD8
T- Tardia	+	+	+	-	CD4 e CD8

Tabela 7- Marcadores de neoplasias hematológicas para doenças linfoproliferativas crônicas.

Tipos de neoplasias	IgS	IgC	CD5	CD10	CD23	CD43
LLC⁽¹⁾	+	+/-	+	-	+	+
Plasmático⁽²⁾	+	+	-	-	-	+/-
Manto⁽²⁾	+	-	+	+/-	-	+
Folicular⁽²⁾	+	-	-	+/-	+/-	-
Zona Marginal⁽²⁾	+	+/-	-	-	+/-	+/-

(1) Leucemia linfóide crônica; (2) Linfomas.

Tabela 8- Alguns dos principais marcadores de neoplasias hematológicas para diferenciar os oito tipos citológicos de leucemias mielóides agudas (LMA).

Tipos de LMA	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7
HLA-DR	+	+	+	-	+	+	+/-	+
CD33	+/-	+	+	+	+	+	+/-	+/-
CD15	-	-	+	+/-	+	+	-	-
CD13	+	+	+	+	+	+/-	+/-	-
CD11b	-	+/-	+/-	-	+	+	+/-	-
CD34	+	+	-	-	+/-	+/-	+/-	+
CD117	+	+	+	+/-	+/-	+/-	+	+
CD14	-	-	-	-	+	+	-	-
TdT	+	+	-	-	-	-	-	-

+ integralmente positivo; **-** integralmente negativo; **+** parcialmente positivo;
- parcialmente negativo; **+/-** integralmente positivo ou integralmente negativo

Tabela 9- Marcadores específicos para diferenciação de linfomas

Tipos de linfomas	Alterações citogenéticas	Expressões de oncogenes
LLC/Linfomas de céls. pequenas	t(14;15) (q32;q13)	ATM
MALT	t(11;18) (q21;q21)	API12/MLT
Células do manto	t(11;14) (q13;q32)	BCL-1/IgH
Folicular	t(14;18) (q32;q21)	BCL-2/IgH
Burkitt	t(8;-) (q24;-)	C-MYC
Difuso de grande células	t(3;-) (q27;-) t(17;-) (p13;-)	BCL-6 p53
Anaplásico de grandes células, CD30+	t(2;5) (p23;q35)	ALK
Linfoplasmocitóide	t(9;14) (q13;q32)	PAX-5

Conclusões

Muito se discute atualmente sobre as *vantagens* e *desvantagens* dos marcadores tumorais no uso clínico, apesar dos inúmeros benefícios obtidos e bem consolidados dos marcadores tradicionais, como são os casos, por exemplo, de PSA, CA-15 e CA 125, entre outros. Certamente a noção de *desvantagem* originou-se do descrédito das primeiras publicações sobre as inúmeras *vantagens* que os marcadores tumorais propiciariam na clínica e, inclusive, atuando como indicadores para diagnósticos preventivos de câncer. Infelizmente, houve certa decepção médica quando verificou-se que os marcadores tumorais também eram susceptíveis às incríveis mudanças perpetradas pelas células tumorais, fazendo com que alguns marcadores sensíveis e específicos para determinados tipos de câncer nem sempre se mostravam com concentrações elevadas para aquele tipo de tumor. As causas que induzem as argumentações das *desvantagens* dos marcadores tumorais decorrem por algumas razões aqui resumidas: a) diversidades no consenso médico para o uso adequado dos marcadores tumorais; b) a não correspondência para algumas pessoas com determinado tipo de tumor e os resultados de seus marcadores tumorais tidos como sensíveis e específicos; c) exposições mercadológicas enganosas que precederam o lançamento dos primeiros marcadores tumorais; d) a evolução na qualidade dos resultados dos diagnósticos de imagens, em que os tumores podem ser vistos pelos médicos e

mostrados aos seus portadores. Mas há de se concordar que, apesar do crédito de alguns e do descrédito de outros, os marcadores tumorais mais consagrados pela oncologia tem sido fundamentais para auxiliar o médico no acompanhamento da evolução de tumores durante seus tratamentos, bem como para detectar com relativa precocidade e facilidade analítica situações conhecidas por recidiva tumoral ou retorno do tumor, quando comparado, por exemplo, com os resultados obtidos por imagens. Assim, a maior *vantagem* dos marcadores tumorais se destaca pelo fato dos mesmos serem detectados em fluidos corporais quando o tumor tem apenas dois milímetros de tamanho, enquanto que as modernas tecnologias de imagens o fazem quando o tumor tem cerca de quatro a seis milímetros de tamanho. Essa diferença de tamanho tem influência no tempo de evolução da doença, que ocorre entre meses a anos. Esse tempo é crucial para erradicar o tumor ou para impedi-lo de se tornar metastático. E essa é, ainda, a grande *vantagem* do uso racional dos marcadores tumorais em pacientes com câncer.

Referências

- 1- KILPIVAARA O.; AALTONEN L.A. Diagnostic cancer genome sequencing and contribution of germline variants. *Science*, 339: 1559-1562, 2013.
- 2- JONES H.B. On a new substance occurring in the urine of a patient with *mollities ossium*. *Philosophical Transactions of the Royal Society*, 138: 56-62, 1848.
- 3- LIEBERMAN D.A.; WEISS D.G. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N England J Med*, 345:555-560, 2001.
- 4- NAOUM P.C. *Doenças que alteram os exames bioquímicos*. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 2009, 149p.
- 5- NAOUM P.C. *Eletroforeses: Hemoglobopatias, proteínas sérica, lipoproteínas e DNA*. São Paulo: Gen-Grupo editorial nacional/Livraria Santos Editora, 2012, 301p.
- 6- PERKINS G.L.; SLATER E.D.; GEORGANNE K. Serum tumor markers. *Am Fam Physician*, 68:1075-1082, 2003.
- 7- NAOUM P.C. Sinalização celular do câncer humano. *Laes&Haes* 36:54-76, 2015.
- 8- INCA. *Incidência de câncer no Brasil: Estimativa 2014*. Instituto Nacional do Câncer. www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11
- 9- ALMEIDA J.R.C.; PEDROSA N.L.; LEITE J.B. Marcadores tumorais: revisão de literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 53:305-316, 2007.
- 10- NAOUM P.C.; NAOUM F.A. *Câncer: Por que eu?* São Paulo: All Print, 2012, 215p.
- 11- DELLAIRE G.; BERMAN J.; ARCECI R. *Cancer Genomics*. From bench to personalized medicine. London: Elsevier, 2014, 494p.
- 12- IACONO D.; CHIARI R.; CRINÓ L; et al. Future options for ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lungcancer*, 87:211-219, 2015.
- 13- SHACKELFORD R.E; VORA M.; MAYHALL K. ALK-rearrangements and testing methods in non-small cell lung cancer: a review. *Genes Cancer*, 5:1-14, 2014.
- 14- ONITILI A.A.; ENGEL J.M.; GREENLEE R.T. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her-2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res*, 7:4-13, 2009.

- 15- GRAVALOS C.; JIMENO A. Her-2 in gastric cancer: a new prognostic factor and a novel therapeutic target. *Annals of Oncology*, 19:1523-1529, 2008.
- 16- CUNHA SANTOS G.; SHEPHERD F.A.; TSAO M.S. EGFR mutations and lung cancer. *Ann Rev Pathol* 6:49-69, 2011.
- 17- ASCIERTO P.A.; KIRKWOOD J.M; GROB J.J. et al. The role of BRAF V600 mutation in melanoma. *J Transl Med*, 10:85-90, 2012.
- 18- VAUGHN C.P.; ZOBELL S.D.; FURTADO L.V. Frequency of K-Ras, BRAF and N-Ras mutations in colorectal cancer. *Genes Chromosomes Cancer*, 50:307-312, 2011.
- 19- RIELY G.J.; KRIS M.G.; ROSENBAUM D. Frequency and distinctive spectrum K-Ras mutations in new smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res*, 14:5731-5734, 2008.
- 20- GIROLOMETTI G.; PERRONE A.M.; SANTINI D. BRCA-Associated ovarian cancer from molecular genetics to risk management. *Bio Med Research International*, volume 2014, article ID 787143, 11 pages, <http://dx.doi.org/101155/2014/78713>.
- 21- NASHED A.L.; RAO K.W.; GULLEY M.L. Clinical applications of BCR-ABL molecular testing in acute leukemia. *J Mol Diagn*, 5:63-72, 2003.
- 22- KRUGER S.; MESS F.; BOHLE A. Numerical aberrations of chromosome 17 and the 9p21 locus are independent predictors of tumor recurrence in non-invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Int J Oncol*, 23:41-48, 2003.
- 23- MULLER M. Telomerase: its clinical relevance in the diagnosis of bladder cancer. *Oncogene*, 21:650-655, 2002.
- 24- BURGHUBER O.C.; WOROFKA B.; SCHERNTHANER G. Serum neuron-specific enolase is a useful tumor marker for small cell lung cancer. *Cancer*, 65:1386-1390, 1990.
- 25- RILEY R.D.; HENEY D.; JONES D.R. A systematic review of molecular and biological tumor marker in neuroblastoma. *Clin Cancer Res*, 10:4-12, 2004.
- 26- ORTIZ B.; VASQUEZ C.; MARTINEZ C. S100 proteins as tumoral marker in melanoma patients. Comparative study with sentinel node biopsy and whole body FDG-PET. *Rev Esp Med Nucl*, 22:87-96, 2003.
- 27- BRESNICK A.R.; WEBER D.J.; ZIMMER D.B. S100 proteins in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15:96-109, 2015.
- 28- BOMBARDINI E.; SEREGNI E.; BOGNI A. Evaluation of cytokeratin 19 serum fragments (Cyfra 21.1) in patients with lung cancer: results of a multicenter trial. *Int J Biol Markers*, 9:89-95, 1994.
- 29- NAKATA B.; OGAWA T.T.; ISHIKAWA T. Serum Cyfra 21.1 is a useful tumor marker for detecting disease relapse and assessing treatment efficacy in breast cancer. *Br J Cancer*, 91:873-878, 2004.
- 30- WULANINGSHI W.; HOLMBERG L.; GARMO H. Serum lactate dehydrogenase and survival following cancer diagnosis. *Br J Cancer*, 113:1389-1396, 2015.
- 31- MULLER M; SHILLING T.; MEYER M. Testing for anti-p53 antibodies increases the diagnostic sensitivity of conventional tumor markers. *Int J Oncol*, 29:973-980, 2006.
- 32- ALLAN A; HATHOUT B.; ALNUSIF S. Can use NMP22 bladder check decrease the frequency of cystoscopy in follow-up of patients with bladder carcinoma? *Int J Nephrol Urol*, 1:51-55, 2009.

- 33- TOSS A.; DE MATTEI E.; ROSSI E.; et al. Ovarian cancer: can proteomics give new insights for therapy and diagnosis? *Int J Mol Sci*, 14:8271-8290, 2014.
- 34- BRISTOW R.E.; HODEIT M.; SMITH A. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol*, 209:581-588, 2013.
- 35- FOEKENS J.A.; LOOK M.P.; BOL-DE-VRIES J. Cathepsin D in primary breast cancer: prognostic evaluation involving 2810 patients. *Br J Cancer*, 79:300-307, 2009.
- 36- HAUG U.; WENTE N.N.; BRENNER H. Tumor M2PK as a stool marker for colorectal cancer: comparative analysis in a large sample of unselected older adults vs colorectal cancer patients. *Br J Cancer*, 96:1329-1334, 2007.
- 37- FERRARO S.; BRAGA F.; PANTEGHINI M. Serum human Epididymis Protein 4 vs CA125 for ovarian cancer diagnosis. *J Clin Pathol*, 66:273-281, 2013.
- 38- NOBELS F.R.; LINDEMANS J.; LAMBERTS S.W. Chromogranin A as a serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*, 82:2622-2628, 1997.
- 39- GRUNDY J.E.; MCKEATING J.A.; SANDERSON A.R. Cytomegalovirus and beta 2 microglobulin in urin specimens. *Transplantation*, 45:1075-1079, 1988.
- 40- WU X.; LI D.; LIU L.; et al. Serum soluble mesothelin-related protein (SMRP): a potential diagnostic and monitoring marker for epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 289:1309-1314, 2014.
- 41- SIDROPOULOS M.; HANNA W.; GHORAB Z. Carcinoma of cell Merkel and small cell lung carcinoma. *Am J Clin Pathol*, 135:831-838, 2011.
- 42- PATEL K.P.; KOKHAN F.A.; MEDEIROS J. TdT expression. In acute myeloid leukemia with minimal differentiation is associated with distinctive clinicopathology features. *Modern Pathol*, 26:195-203, 2013.
- 43- TSIHLIAS J.; GROSSMAN H.D. The utility of fibrin/fibrinogen degradation products in superficial bladder cancer. *Urol Clin North Am*, 27:39-46, 2000.
- 44- BUITRAGO F.; UEMURA G.; SENA MC.F. Fatores prognósticos em câncer de mama. *Com Ciências Saúde*, 22 Sup 1: 569, 2011.
- 45- FISHER G.; YANG Z.H.; BERNEY M. Prognostic value of KI-67 for prostate cancer death in a conservatively managed cohort. *Br J Cancer*, 108:271-277, 2013.
- 46- BRONSTEIN M.; CRUZ M.C. *Index Bronstein: Apoio Diagnóstico*. São Paulo: Editora Sextante, 2001, 246p.
- 47- MAYO CLINIC- *Alpha-Fetoprotein (AFP) tumor marker serum*. Mayo Medical Clinic. www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog.
- 48- MISTRI K.; CABLE G. Meta-analysis of PSA and digital examination as screening test for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Med*, 16:1-5, 2003.
- 49- VUKOTIC V.; CEROVIC S.; KOZOMARE M. The predictive value of PSA in diagnosis of prostate cancer in non screened population. *Acta Chir Iugosl*, 52:81-87, 2005.
- 50- BIGBEE W.; HERBERMEN R.B. Tumor markers and immunodiagnosis. In: BAST R.C.Jr.; KUFEL D.W.; POLLOCK R.E. et al. Editors. *Cancer Medicine*, 6th ed. Ontario, Canada: BC DECKER INC. 2003, 830p.
- 51- HAGLUND C.; KUUSELA P.; ROBERTS P.J. Serum CA 50-5 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA19-9. *Int J Cancer*, 39: 477-481, 1987.

- 52- PIANTINO P. ;TACCONE W.; FUSARO A. Significance of CA 72-4 serum levels in gastrointestinal disease . *Int J Biol Markers*, 5:77-80, 1990.
- 53- LAURENCE V.; FORBES M.A.; COOPER E.H. Use of mucin like cancer associated antigen (MCA) in the management of breast cancer. *Br J Cancer*, 63: 1000-1004, 1991.
- 54- ARIT A.; LUCKHAUPT H.; HILDMEN H. Diagnosis of recurrences of head and neck carcinoma with tumor marker SSC-antigen. *Laringorhinoologie*, 97:207-212, 2000.
- 55- PATEL S.P.; KURZROCK R. PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther*, 14:847-856, 2015.
- 56- SCHUSTER S.R.; RAJKUMAR S.U.; MIKHAEL, J. IgM multiple myeloma: disease definition, prognosis and differentiation from Waldenstrom's macroglobulinemia. *Am J Hematol*, 85:853-855, 2010.
- 57- PAPAPETROU P.D.; KARGER H.; VAIOUPoulos G. Hetrophilic antibodies causing falsely high serun calcitonin values. *J Endocriol Invest*, 29:919-923, 2006.
- 58- DARK G.G. *Oncology at a glance*. Oxford, UK. Wiley-Blackwell Publication, 2013, 132p.

Endereço para correspondência:
Prof.Dr. Paulo Cesar Naoum
a.c.t@terra.com.br