

MARCADORES TUMORAIS

(alcances e limites) *

FERNANDO RIBEIRO GOMES

Serviço de Medicina, Hospital de S. Francisco Xavier, Lisboa.

RESUMO

O autor revê e discute a utilidade clínica dos principais marcadores tumorais. Apesar dos avanços nos sistemas analíticos, até ao momento não há marcadores tumorais que detectem as fases precoces do cancro ou que sejam absolutamente específicos ou diagnósticos para as neoplasias malignas. Muitos deles são glicoproteínas normais (que se associam à desregulação genética da carcinogénese) libertadas para o sangue e que dependem da função hepática para o seu catabolismo. Por conseguinte a sua determinação não se deve usar para o rastreio de populações saudáveis e um valor normal não exclui cancro. O seu uso revela-se de grande ajuda para o médico, em certas situações: (1) estádiamento primário de doentes que se sabe terem cancro; (2) rastreio de indivíduos de alto risco para algumas neoplasias; (3) monitorização da eficácia terapêutica; (4) follow-up de doentes com o objectivo de detecção precoce de recidivas ou de metástases; (5) índice de prognóstico; e (6) imunodeteção de locais metastáticos. Quaisquer que sejam as suas aplicações é fundamental um apurado juízo clínico, na utilização destas análises, tendo uma visão crítica relativamente à sua utilidade. No tempo presente, pensamos que o seu uso, como rotina em check-up, deve ser evitado.

SUMMARY

Tumor Markers (attainments and limits)

The author reviews and discusses the clinical utility of the major tumor markers. In spite of advances in the analytical systems, until recently there were no tumor markers that detect early stage cancer or that were absolutely specific or diagnostic for malignancy. Most of them are normal glycoproteins (that accompany the genetic deregulation of carcinogenesis) which are released into the blood and depend on liver function for their catabolism. Therefore such assays are of no use for screening healthy populations and a normal value does not exclude cancer. Their use may be of great help to the clinician in a number of ways: (1) primary staging of patients known to have cancer; (2) screening of high risk individuals for the presence of some malignancies; (3) monitoring of the effectiveness of therapy; (4) patient's follow-up for early detection of relapses or metastases; (5) prognostic indexes; and (6) immunodetection of metastatic sites. Whatever the applications, a good clinical judgement is crucial for the use of these assays, with a critical look at the extent to which they contribute to a favorable outcome. At present, we think that their use in check-up studies should be avoided.

* Serviço Clínico do Serviço de Medicina, Hospital de S. Francisco Xavier, Lisboa.

PRÉAMBULO

Cosa natural é ao Homem o querer saber.
(Aristóteles, séc. IV a.C.)

MEDICINA

Nós não sabemos, podemos somente conjecturar.
(Popper, séc. XX)

A perspectiva epistemológica da Medicina e da Oncologia em particular, é consubstanciada de forma tangível com os pensamentos acima citados, e encontra no estudo dos marcadores tumorais um exemplo exponencial.

INTRODUÇÃO

1. Carcinogénese

O equilíbrio dinâmico do estado de saúde, depende da adequada funcionalidade de uma sentinela neuropsicoen-

doctrinoimunológica.

O Homem é constantemente focalizado por um conjunto de estímulos de ordem cognitiva e não cognitiva, processados pelo sistema neuroendócrino (SNE) e imunitário (SI) respectiva e alternadamente. Estes autênticos sistemas sensoriais interagem (por meio de neuropéptidos e de citocinas leucocitárias) de modo a evocarem uma resposta fisiológica integrada.

Deste modo podemos afirmar que a comunicação bidireccional SNE « SI é superlativa para a homeostase e, que *ruídos* no seio destes canais de informação são iniciadores e/ou promotores de transformação neoplásica. São exemplos destes *ruídos*: activação de proto-oncogenes; perca de anti-oncogenes; falência dos mecanismos de reparação do DNA; supressão da vigilância neuroimunológica; etc..Exemplificativa é a mutação no *gene da proteína 53 (p 53)* – um anti-oncogene –, que representa a mutação mais frequente no conjunto de todas as neoplasias humanas. A *p 53* é uma verdadeira *guardiã do genoma*, regulando genes de proliferação, reparação de DNA e de apoptose celular, concertando a sua acção no evitar da perpetuação de erros genéticos^{1,2}.

MARCADORES TUMORAIS

No presente trabalho, focaremos resumidamente os principais marcadores tumorais (TM) numa perspectiva clínica.

Não se abordarão os marcadores em hemato-oncologia e em imunohistoquímica. Também não serão discutidas as características operativas das técnicas laboratoriais para a detecção dos marcadores.

1. História³

- 1847: Sir Bence Jones identificou uma proteína específica na urina de doentes com mieloma múltiplo.
- 1867: Foster assinalou a importância da amilase e da amilúria na neoplasia do pâncreas.
- 1930: reconhecimento da fosfatase ácida e alcalina nas neoplasias da próstata e sarcomas osteogénicos respectivamente.
- 1950: importância das enzimas glicolíticas nas metástases hepáticas.
- 1965: identificação do antígeno carcino-embrionário (CEA) no feto.
- 1969: relação entre o CEA e a evolução pós-cirúrgica das neoplasias do cólon.

2. Definição³

Marcadores tumorais são substâncias que podem ser quantificadas nos tecidos ou líquidos biológicos para detectar neoplasias e eventualmente o seu órgão de origem (excluem-se as substâncias detectadas exclusivamente por métodos qualitativos: imuno-histoquímicos, citofluxometria,...).

3. Aplicações^{3,4}

Os marcadores tumorais como qualquer exame complementar de diagnóstico têm indicações precisas, aplicações discutíveis e situações em que a relação custo / benefício é desfavorável.

Actualmente os MT correntes, têm as seguintes utilidades:

- (a) avaliação complementar em doentes com neoplasia conhecida.
- (b) índice de prognóstico e preditivo de resposta à terapêutica.
- (c) *follow-up* pós-terapêutica para:
 - c1) identificação de doença residual mínima;
 - c2) detecção precoce de recidiva local;
 - c3) identificação de metástases.
- (d) rastreio de neoplasias, em doentes de risco, só em três situações:
 - d1) carcinoma hepatocelular;
 - d2) adenocarcinoma da próstata;
 - d3) carcinoma medular da tiroideia.
- (e) informação sobre a história natural da doença (investigação).

Os MT não devem ser usados em *check-up* de indivíduos saudáveis.

Não obstante o valor sérico fornecido pelo laboratório, a sua interpretação terá que ser avaliada à luz do senso clínico, epidemiológico e caracterial (do marcador e da técnica usada para a sua detecção).

4. MT séricos correntes na clínica e custos

α -FP: *α -fetoprotein*

β -HCG: *β -chain of gonodotropic chorionic hormone*

β 2-MICROGLOBULINA

CA 15. 3: *cancer antigen 15. 3*

CA 19. 9: *cancer antigen 19. 9*

CA 72. 4: *cancer antigen 72. 4*

CA 125: *cancer antigen 125*

CEA: *carcino-embryonic antigen*

CT: *calcitonin*

CYFRA 21. 1: *cytokeratin 19 fragment*

FERRITINA

NSE: *neurospecific enolase*

PAP: *prostate acidic phosphatase*

PSA: *prostate specific antigen*

SCC: *squamous cell carcinoma*

TG: *thyroglobulin*

A nível hospitalar, e tendo em conta unicamente o preço do *kit*, incluindo o controlo, o custo é cerca de mil escudos por determinação.

α -FP³

- < 10 ng/ml*
- glicoproteína de 70 kd; semivida sérica de 4.5 dias.
- sintetizada no saco vitelino, fígado e intestino do feto, com funções de transporte plasmático e de manutenção da pressão oncótica; desaparece ao primeiro ano de vida.
- indicações:
 - (a) oncologia:

(1) **carcinoma hepatocelular⁴**

- valores positivos em 60-90 %, dependendo do estágio e da endemicidade
- α -FP + ecografia abdominal de 6/6 meses para rastreio em doentes com doença hepática crónica; valores >500-1000 são de alerta, apesar da ecografia parecer se mais sensível. Não

obstante ambos os métodos só parecem detectar nódulos de diâmetro > 1-2 cm^{5,6}.

(2) *follow-up* de **neoplasia de células germinativas** (não seminoma do testículo e teratoblastoma do ovário).

(b) diagnóstico pré-natal de **defeitos do tubo neural**.

- F + ** : hepatite (< 500), gravidez, colite ulcerosa, fibrose quística, doenças do sistema nervoso, tirosinemia familiar, colangiocarcinoma (8% têm valores > 1000), carcinomas metastáticos.

β-HCG³

· < 0,1 ng/ml

- HCG tem duas sub unidades: a, partilhada por outras hormonas hipofisárias, e b, específica com 24-34 kd; com semivida de 16-24 h e padrão bimodal de *clearance* sérica.
- indicações:

(a) **cancro do testículo** (28% de seminomas – depende da % de sinciotrofoblasto – e 60% de não seminomas)

(1) o nível pré-cirúrgico relaciona-se com a sobrevivência, sendo uma variável independente, como o é o tamanho tumoral⁷.

(2) *follow-up* pós-cirúrgico: um aumento de 50% é indicativo de recidiva ou metástases e precede em três meses a clínica. No entanto durante a terapêutica podem modificar-se os padrões de expressão de MT.

A *clearance* sérica⁷ relaciona-se com a sobrevivência (tal como a-FP); os melhores resultados são para o anulamento sérico em menos de três dias para b-HCG e em menos de sete dias para a-FP, com sobrevivências aos dez anos de 83% e remissões completas de 89%. Além disso o declínio sérico precoce é preditivo da resposta à terapêutica⁸.

(b) **teratoblastoma do testículo e do ovário**.

(c) **neoplasias trofoblásticas gestatórias**: valor prognóstico e preditivo de resposta à terapêutica.

- F + : gravidez, pós-menopausa.

β2-MICROGLOBULINA

· glicoproteína de 12 kd; representa a cadeia leve de HLA-1.

· indicações:

(a) **linfomas não Hodgkin**: é índice de prognóstico independente.

(b) **mieloma múltiplo**: relaciona-se directamente com a massa tumoral total e isoladamente é o mais importante factor de prognóstico (*cut-off* = 2-4 ng/ml)⁹.

CA 15. 3³

· < 30 U/ml

· glicoproteína de 300-450 kd

· indicações:

(a) **carcinoma da mama**

.sem interesse para o diagnóstico precoce => S***=19%¹⁰

(1) *follow-up* pós-terapêutica => E****=95%¹⁰

com S=61-84% (vs. CEA => S=40%) para metástases, especialmente ósseas, um valor superior a 50 U é muito sugestivo, e superior a 86 U é indicativo da sua presença¹¹, precedendo em quatro meses a clínica.

O seu valor está em relação com a extensão, o número de metástases e a sobrevida.

Optimiza-se a sensibilidade se se associar CA 15. 3 + CEA => S=88%

- F + : surge em 8% de neoplasias benignas da mama; 30% de hepatites têm um valor inferior a 50 U; com níveis menores que 50 U em adenocarcinomas metastáticos: pâncreas 60%, ovário 58%, pulmão 40%, cólon-recto 40%, estômago 26%, útero 25%.

CA 19. 9³

· < 37 U/ml

· glicoproteína que parece ser operativamente sobreponível a CA 195 e a CA 50.

· indicações :

(a) **carcinomas «gastroenterológicos»**

. pâncreas => S=87% , E=94%

. vesícula biliar, valores semelhantes ao pâncreas

. estômago => S=80%

. cólon-recto

(1) *follow-up*

- cólon-recto: isoladamente CEA e CA 19. 9 têm 72 e 42% de sensibilidade respectivamente, enquanto a associação CEA + CA 19. 9 => S=90% precedendo em 4 - 6 meses a recidiva clínica.

- representa a escolha para o pâncreas (CEA => S=48% e CA 19. 9 => S=87%) e para o estômago.

- F + : adenocarcinomas metastáticos, valores inferiores a 110 U; doenças benignas: fibrose quística, litíase biliar, hepatite aguda e crónica activa, todas com valores inferiores a 110 U com excepção de 10% das colecistites e 8% das pancreatites agudas que apresentam valores superiores.

CA 72. 4³

· < 6 U/ml

· indicações : tem elevada especificidade para **cancro**, mas sem sensibilidade de *órgão*

(a) com as seguintes sensibilidades na altura do diagnóstico: estômago, S=50%; cólon S =55%; pâncreas e vesícula biliar, S=45%; carcinoma mucinoso do ovário, S=63% .

(b) *follow-up* para **carcinoma gástrico e adenocarcinoma mucinoso do ovário**, assim como para outros cancros do tubo digestivo.

- F + : em doenças benignas surge em menos de 10% e em menos de 30% de outras neoplasias metastáticas que não digestivas ou ováricas.

CA 125³

· < 35 U/ml

· glicoproteína de 200 kd

* *cut-off* de referência, para um nível de significância de 5% , tendo em conta que a distribuição dos valores séricos na população perfila a curva de Laplace-Gauss.

** F + : falsos positivos.

S=sensibilidade; *E=especificidade.

indicações:

(a) **adenocarcinoma do ovário.**

(1) monitorização pós-terapêutica:

- tem sensibilidade de 82%, sendo isoladamente o melhor MIT.
- é o melhor índice individual para detectar doença residual ou recidiva (sem significativo acréscimo de informação se se associar ITAC -pélvico), precedendo em quatro meses a clínica. Valores maiores de 35 U indicam persistência de doença em 96% dos casos. Nos 18% em que a sensibilidade falha, 60% destes doentes têm doença residual mínima, logo há baixa especificidade para avaliar se o doente ficou livre de doença.

(2) o valor sérico pré-terapêutico e a taxa de *clearance* estão em relação com o prognóstico¹².

(3) rastreio e diagnóstico precoce¹²:

- este tumor é do ponto de vista diagnóstico sintomaticamente tardio, e os sucessos terapêuticos estão limitados às fases precoces; globalmente o CA 125 só tem S=60% para detecção destas fases.

- em mulheres pré-menopáusicas o número de falsos positivos é elevado (gravidez, endometriose, fibromionas, salpingites, doença hepática crónica, menstruação e doenças dos mesotélios), no entanto em mulheres pós-menopáusicas os F+=2%, tendo sido proposto, para o diagnóstico diferencial de doença benigna versus maligna de massas pélvicas, as seguintes determinações:

- CA 125 > 95 U => VP+ * =96%
- CA 125 + Ecografia pélvica => E=99,8%
- CA 125 + CA 72. 4 => S=86%, E=83%¹³
- CA 125 + fragmento b core de HCG urinário => F+ = 1,2% em doentes => F+ = 1,0% em controlos sãos
- CA 125, CA 19. 9, CEA, e esteróides no líquido quístico
- CA 125 + CEA (particularmente na forma mucinosa)

No entanto mais estudos serão necessários para que alguma destas combinações ou outras, se tornem concensuais¹⁴.

(b) **endometriose (follow-up)**

(c) sensibilidades noutras neoplasias

- . pâncreas, S=60%
- . endométrio e colo do útero, S=50%

F + : surge em: 70% de doenças do epitélio celómico; 59% de neoplasias do pâncreas; 32% de neoplasias do pulmão; 21% de neoplasias do cólon, 6% de doenças benignas; gravidez; doença inflamatória pélvica; e em 1% de indivíduos saudáveis.

CEA^{3,4}

- . < 3,5 ng/ml em não fumadores
- . < 7.0 ng/ml em fumadores
- . glicoproteína de 180 kd presente no glicocálice de células epiteliais
- . indicações :

(a) **adenocarcinoma do cólon**

- (1) os níveis séricos relacionam-se com a extensão, o grau de diferenciação e o local de metástases
- (2) para cada estágio, o seu valor é prognóstico para o tempo de recorrência
- (3) monitoriza a eficácia da terapêutica cirúrgica: é o sinal mais precoce de recidiva em 50% dos casos, sendo positivo em 60-94% das recidivas ou metástases, mas tendo, apesar de tudo 24% de falsos negativos. O seu valor para propor cirurgia de segunda intenção é discutível sob o ponto de vista da sobrevida futura, apesar de poder preceder em três meses a clínica das recidivas ou das metástases.

(b) **carcinoma da mama**

- (1) *follow-up* durante ou pós-terapêutica a este respeito é de notar que durante as primeiras oito semanas de terapêutica a cinética sérica deste marcador é influenciada por factores desconhecidos.
- (2) os níveis pré-terapêuticos predizem a resposta à mesma
- (3) não deve ser usado com objectivos de diagnóstico precoce porque a S=47%
- (4) surge em 60% dos doentes metastáticos, relacionando-se com o curso, estágio e local das metástases.

(c) sensibilidades para outras neoplasias:

- . carcinoma do pâncreas, S=67%
 - . carcinoma medular da tiroideia, S=63%¹⁵
 - . adenocarcinoma do pulmão, S=51%
 - . adenocarcinoma mucinoso do ovário, S=45%
- F + : fumadores, doenças inflamatórias do intestino, pancreatite aguda e crónica, insuficiência renal crónica, cirrose hepática e doenças benignas do pulmão.

CT

- . < 10 pg/ml
- . indicação :

(a) **carcinoma medular da tiroideia**

- (1) diagnóstico precoce em doentes de risco: tem S=90% para detecção deste tumor em indivíduos com história familiar e/ou síndrome de *neoplasia endócrina múltipla tipo II*, com relevância na sobrevida pós-tiroidectomia precoce. Alguns doentes têm valores normais de calcitonina basal, mas em cujos testes de provocação, com cálcio e/ou pentagastrina se tornam positivos¹⁶.
- (2) *follow-up* pós-cirúrgico, em associação com CEA.

F + : APUDomas; neoplasias benignas da tiroideia (raro); e em várias doenças benignas: insuficiência renal crónica, hiperparatiroidismo e doença de Paget do osso, nestes casos com valores inferiores a 50.

CYFRA 21. 1^{17,1}

- . < 3,5 ng/ml
- . indicações :

(a) **carcinoma de não pequenas células do pulmão**

- (1) carcinoma epidermóide
 - . S=60-100% de acordo com o estágio; substitui SCC que tem S=23%
 - . é factor independente de prognóstico, relacio-

na-se com a resposta à terapêutica, com as recidivas e as metástases.

(2) adenocarcinoma

S=48% (semelhante a CEA)

(b) no conjunto de todas as neoplasias do pulmão:
CEA => S=45% , SCC => S=23% ,
CYFRA 21. 1 => S=58%

(c) **carcinoma epidermóide da cabeça e do pescoço:**
S=60% , E=94%; em relação com o estágio e com o grau de diferenciação.

· F + : doenças benignas: 4% no pulmão, 29% na cirrose; outras neoplasias: 16% em carcinoma de pequenas células do pulmão; 30% na bexiga e 24% no cérvix.

NSE³

· < 12,5 ng/ml
· é uma isoenzima da enolase da via glicolítica.
· indicações:

(a) *follow-up* de **APUDomas**

(1) neuroblastomas: S=30-(55)-90%
(2) carcinoma de pequenas células do pulmão.
S=70-90% para recidiva ou metástases, precedendo em um mês e meio a clínica; tendo também boa relação com a resposta ao tratamento.

(b) eventual diagnóstico diferencial de malignidade para nódulo solitário do pulmão no lavado broncoalveolar¹⁹.

(c) líquido: surge em todas as doenças neurológicas
· F + : carcinoma não pequenas células do pulmão: 10-25% ; tumor Wilms; doenças benignas do pulmão (tuberculose: 27%); seropositivos para HIV,...

PAP³

· < 5 ng/ml
· indicações:
(a) **carcinoma da próstata** - E=90-95%
(1) sem interesse para diagnóstico precoce => S=20%
(2) *follow-up* pós-terapêutica
· F + : surge em menos de 10% das prostatites agudas e hiperplasias nodulares benignas da próstata, assim como se podem influenciar, por excesso, os níveis séricos caso se tenha realizado um toque rectal há menos de dez dias.

PSA^{3,20}

· < 50 anos: < 2,5 ng/ml
> 50 anos: < 5,0 ng/ml
· glicoproteína de 33 kd, semelhante à proteína p30 seminal.
· indicações:

(a) **carcinoma da próstata**

S=96% e E=23%
(1) *follow-up* pós-terapêutica
(2) rastreio de indivíduos em risco: grupo em que só há 11% de falsos negativos
(3) sem interesse para rastreio de homens saudáveis porque nestes há 67% de falsos positivos
Nota: o valor varia com o estágio, volume, concen-

tração de androgénios, toque rectal, ecografia prostática, biópsia prostática e ambulatório

· F + : prostatite aguda, hiperplasia prostática, enfarte prostático.

É de ter em conta que em 8% de doentes com cancro da próstata só a PAP é detectável, pelo que a associação PSA + PAP poder-se-à revelar útil.

SCC

· indicações: (a) **carcinomas epidermóides** (canal anal, esfago, colo do útero, cabeça e pescoço, pulmão, pele,...)
· tem vindo a ser substituído.

TG

· < 25 ng/ml
· indicações:
(a) *follow-up* de **carcinoma diferenciado da tiroideia**
(1) S=90% para a recidiva
(2) 90% das metástases têm valores superiores a 200
· F + : nódulos *frios*: raro; nódulos *quentes*: em 20-50% é detectável TG.

MARCADORES TUMORAIS EM INVESTIGAÇÃO

Existem numerosas moléculas, cujo objectivo do estudo é a optimização das sensibilidades e especificidades para a detecção de neoplasias; o seu número é tão elevado e os métodos de as detectar tão complexos, que saíria fora do âmbito deste trabalho explicitá-las; faremos unicamente uma breve referência à **telomerase**²¹.

A telomerase é uma enzima nuclear, que adiciona sequências repetitivas de nucleótidos às extremidades teloméricas dos cromossomas, cuja perca fisiológica (ao longo das várias replicações do DNA) constitui uma das bases da senescência celular. Está presente nas células germinais e nas células estaminais hematopoiéticas, e ausente das células somáticas normais. Encontra-se em 85% dos tumores estudados e para alguns, o seu nível de actividade relaciona-se com o estágio (neuroblastoma) ou com a sobrevida (carcinoma gástrico). A aplicabilidade desta enzima poder-se-á focar em termos diagnósticos e prognósticos, mas também como ponto-alvo de terapêutica, uma vez que a sua inibição selectiva bloquearia a imortalidade que o seu mecanismo de acção confere à célula.

CONCLUSÕES

Na *figura 1* estão representados os principais marcadores tumorais e a sua localização por órgão mais significativa.

Em corolário ao que explicitámos e na linha do pre-âmbulo, diremos que, em Novembro de 1995 :

- (I) Os MT não devem ser usados no rastreio de populações saudáveis, apesar de existirem tentativas para definir um *sistema de marcadores* com esse objectivo²².
- (II) Situações em que se admite a utilização dos MT com funções de rastreio, em doentes de risco:
 - a) CT : para o carcinoma medular da tiroideia; u sado também no *follow-up* em associação com CEA;

* VP += valor preditivo positivo.

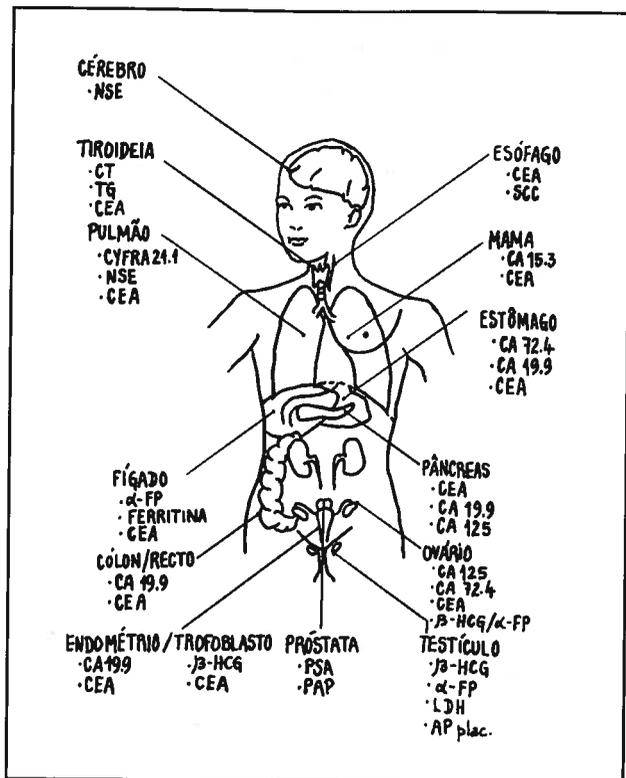


Fig. 1 – Marcadores tumorais: indicação por órgão.

- b) α -FP + Ferritina : para o carcinoma hepatocelular;
- c) PSA + PAP: para o carcinoma da próstata; usados também no follow-up.
- (III) α -FP + β -HCG: usados para o follow-up de tumores de células germinativas do testículo e ovário.
- (IV) LDH + fosfatase ácida placentária : usadas para prognóstico e follow-up de seminomas testiculares.
- (V) β -HCG : usada para o prognóstico e follow-up de neoplasias trofoblásticas gestatórias.
- (VI) β 2-microglobulina : é índice de prognóstico em linfomas não Hodgkin e no mieloma múltiplo.
- (VII) CA 15. 3 + CEA : usam-se no follow-up do carcinoma da mama.
- (VIII) CA 19. 9 + CEA : tem utilidade no follow-up do carcinoma cólon-rectal, pancreático, gástrico e das vias biliares.
- (IX) CA 72. 4: pode utilizar-se no follow-up do carcinoma gástrico e do carcinoma (mucinoso) do ovário.
- (X) CA 125: aplica-se no follow-up do carcinoma do ovário e da endometriose.
- (XI) CA 125 em associação com ecografia pélvica, CA 72. 4 , fragmento b core de HCG urinário ou CEA: eventual utilidade destas combinações para o diagnóstico diferencial de massa pélvica em mulheres pós-menopáusicas.
- (XII) CYFRA 21. 1 : poderá revelar-se útil no follow-up de carcinoma de não pequenas células do pulmão e no carcinoma epidermóide da cabeça e do pescoço.
- (XIII) NSE : poderá usar-se para o follow-up de carcinoma de pequenas células do pulmão e para o neuroblastoma.

(XIV) TG : utiliza-se para o follow-up do carcinoma diferenciado da tireoideia.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece à colega, Ana d'El Rio , a colaboração prestada na área bibliográfica e a participação pessoal na discussão do manuscrito.

BIBLIOGRAFIA

1. MARSHALL C: Tumor suppressor genes. Cell 1991; 64: 313-26
2. WEINBERG RA: Tumor suppressor genes. Science 1991; 254: 1138-46
3. SCHWARTZ M: Specialized techniques of cancer management and diagnosis. Section 3. Cancer Markers. In: De Vita V, Hellman S JR, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: J. B. Lippincott Co 1993: 531-42
4. MENDELSON J: 317 Principles of neoplasia. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper, eds. Principles of Internal Medicine. New York: Mc Graw-Hill 1994: 1814-26
5. LOTZE M, FLICKINGER J, CARR B: Hepatobiliary neoplasms. Chapter 28. In: De Vita, Hellman S jr, Rosenberg S, eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Co 1993: 883-909
6. SHEU JC, SUNG IL, CHEN DS et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. Cancer 1985; 56: 660-66
7. BOSL GJ, HEAD MD: Serum tumor marker half-time during chemotherapy in patients with germ cell tumors. Int J Biol Markers 1994; 9(1): 25-8
8. MURPHY BA, MOTZER RJ, MAZUMDAR M et al. Serum tumor marker decline is an early predictor of treatment outcome in germ cell tumor patients treated with cisplatin and ifosfamide salvage chemotherapy. Cancer 1994; 73(10): 2520-6
9. GREIPP PR, LUST JA, O'FALLON L, KATZMAN JA, WITZIG TE, KYLE RA: Plasma cell labeling index and b2-microglobulin predict survival of independent thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. Blood 1993; 81: 3382-87
10. WOJTACKI J, DZIEWULSKA A, SKOKOWSKI J, CIESIELSKI D: Evaluation of CA 15. 3 tumor marker in the diagnosis of breast cancer. A pilot study. Neoplasma 1994; 41(4): 213-6
11. BARROS AC, FRY W JR, NAZARIO AC, SANTOS MO, SATO MK: Experience with CA 15. 3 as a tumor marker in breast cancer. Eur J Surg Oncol 1994; 20(2): 130-3
12. BAST R, BERCHUCK A: 321 Ovarian cancer. In: Isselbacher, Braunwald, Wilson, Martin, Fauci, Kasper eds. Principles of Internal Medicine. New York: McGraw-Hill 1994: 1853-58
13. ZEIMET AG, GUADAGNI F, MARTH C et al. Value of the TAG 72 (CA 72. 4) tumor marker in primary diagnosis of ovarian carcinoma. A comparison with the established CA 125 marker. Geburtshilfe-Frauenheilkd 1995; 55(4): 195-9
14. CANE P, AZEN C, LOPEZ E, PLATT LD, KARLAN BY: Tumor marker trends in asymptomatic women at risk for ovarian cancer: relevance for ovarian cancer screening. Gynecol-Oncol 1995; 57(2): 240-5
15. WELLS SA JR, HAAGENSEN DE JR, LINEHAN WA et al. The detection of elevated plasma levels of carcino-embryonic antigen in patients with suspected or established medullary thyroid carcinoma. Cancer 1978; 42: 1498-1506
16. WELLS SA JR, BAYLIN SB, LINEHAN WM et al. Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. Ann Surg 1978; 188: 139-43
17. DOWECK I, BARAK M, GREENBERG E et al. CYFRA 21. 1. A new potential marker for squamous cell carcinoma of head and neck. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1978; 188: 139-43
18. KOGA H, EGUCHI K, SHINKAI T et al. Preliminary evaluation of the new tumor marker, CYFRA 21. 1, in lung cancer patients. Jpn J Clin Oncol 1994; 24(5): 263-8
19. PRADOS MC, ALVAREZ R, BLASCO R et al. The clinical value of neuron-specific enolase as a tumor marker in broncho-alveolar lavage. Cancer 1994; 74(5): 1552-5
20. CATALONA WJ, SMITH DS, RATLIFF TL et al. Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324: 1156-61
21. DICKMAN S: Telomerase: optimism for cancer marker grows. Ann Oncol 1995; 6: 624-30
22. KOBAYASHI T, KAWAKUBO T: Prospective investigation of tumor markers and risk assessment in early cancer screening. Cancer 1994; 73: 1946-53