

Validade dos marcadores tumorais

Tumor markers accuracy

Maria Inez Pordeus Gadelha¹

Resumo

Considerando-se o número crescente dos chamados *marcadores tumorais* e a sua incorporação sistemática à prática médica, procedeu-se a um levantamento, por meio de *Medline® 1995*, na Biblioteca Central do Instituto Nacional de Câncer - INCA, e revisão de 95 resumos de trabalhos publicados de 1995 a abril de 1997. Verificou-se que a validade dos marcadores é maior para o diagnóstico patológico de alguns tipos tumorais e determinação de alguns fatores prognósticos; que poucos são os de real utilidade clínica, seja para prevenção, diagnóstico ou prognóstico, vez que a maioria deles só alcança significância quando a doença já provoca algum sinal ou sintoma; que a maioria das referências correspondem, a rigor, a trabalhos repetidos, que avaliam os mesmos marcadores, embora em diferentes tumores; e que há trabalhos que se referem a poucos casos, quando não pouquíssimos, e cujos resultados tornam-se, por isso, inconsistentes. Neste artigo, os marcadores tumorais são classificados por tipos (genes, expressões genéticas, substâncias circulantes, substâncias celulares, receptores da membrana celular e índices de proliferação tumoral) e por finalidades (prevenção, detecção, diagnóstico, estadiamento, monitoração terapêutica, seguimento pós-tratamento e prognóstico) e são correlacionados com o(s) tumor(es) em que foram pesquisados. Apresentam-se três grupos de critérios de validação (estatísticos, biomédicos e por finalidades) e resume-se, a partir também de mais 16 outras referências bibliográficas, a utilidade de marcadores dos cânceres de mama [ADN, fração de Fase S, Índice de ADN, C-erbB-2 (HER-2/neu), P53, CAT-D, CA15.3 e CEA - sem validade; marcadores tumorais hormonais - úteis para a indicação de hormonioterapia adjuvante ou paliativa]; colorretal [LASA, CA 19.9, Índice de ADN, fração de Fase S, p53 e ras - sem validade; CEA - com validade para estadiamento e planejamento cirúrgico, e para seguimento pós-operatório (dosagem seriada a cada 2-3 meses por 2 anos, se houve suspeita de metástase hepática em estádios cirúrgicos II e III)] e de próstata (PSA com utilidade para a detecção, mas associado ao toque retal, em homens acima de 40-50 anos, como indicativos da necessidade de exames mais acurados, e para o seguimento dos casos tratados). É inquestionável a utilidade da dosagem de alfa-feto-proteína (aFP) e da gonadotrofina coriônica (hCG), para o estadiamento, tratamento, avaliação da resposta terapêutica e seguimento dos casos tratados de tumores testiculares (aFP e hCG) e de neoplasia trofoblástica gestacional (hCG). Também inquestionável é o papel da identificação dos marcadores de diferenciação celular no diagnóstico patológico de leucemias e linfomas. Os dilemas evidenciados a partir deste estudo referem-se a cinco binômios: 1) ausência de sinal ou sintoma *versus* positividade de marcador tumoral; 2) detecção de recidiva assintomática *versus* a qualidade e a quantidade da sobrevida do indivíduo; 3) natureza da causa *versus* aumento do marcador; 4) exame falso-positivo *versus* tratamento; e 5) baixo risco de evolução de neoplasia detectada *versus* tratamento. Conclui-se que, exceto pelos marcadores de validade estabelecida para o diagnóstico, o seguimento do tratamento ou o prognóstico dos casos de alguns cânceres, o médico precisa, além de conhecer os marcadores tumorais e suas siglas, saber os limites das suas indicações e ter opinião, crítica e método na sua utilização.

Palavras chaves: marcadores tumorais

Estudo apresentado nos eventos: Três Manhãs na Santa Casa - Educação Continuada em Gastreenterologia II - 5 a 7/11/97 - Painel - 6.11.97 - Marcadores Tumorais, e no XI Congresso Brasileiro de Geriatria e Gerontologia - 5 a 9/12/97 - Mesa-Redonda: Oncologia - 9/12/97 - Marcadores Tumorais. Rio de Janeiro - RJ. 1 - Oncologista Clínica. Médica do Instituto Nacional de Câncer. Ex-Médica do Hospital Naval Marcílio Dias. Endereço para correspondência: Instituto Nacional de Câncer. Coordenadoria de Programas de Controle do Câncer - Pro-Onco - Av. Venezuela, 134 - Bloco A - 9º andar - 20081-310 - Rio de Janeiro - RJ - Brasil - gadelha@venus.rdc.puc-rio.br.

Abstract

Considering the increasing number of the so called tumor markers and its systematic use in the medical practice, an assessment was made through Medline© 1995 at the Central Library of the Brazilian National Cancer Institute - INCA, and 95 abstracts, published from 1995 to April 1997 were reviewed. It was noted that tumor validity is higher for some types of tumor and for some prognostic factors; that few of them are of real clinical utility, either for prevention, diagnosis or prognosis, as most of them are only significant when there is some signs or symptoms of the disease; that most of the studies are somewhat repeated, as same markers are assessed in different tumors; and there are studies which refer to few cases, or very few, and because of this the results are inconsistent. In this article, tumor markers are classified by types (genes, genetic expressions, circulating substances, intracellular substances, cellular membrane receptors and cell proliferation indices) and according to their purposes (risk assessment, screening, differential diagnosis, staging, assessment of therapeutic efficacy, posttreatment follow-up, and prognosis) and are correlated with the tumor(s) in which they were analyzed. It is presented three groups of validation criteria (statistic, biomedical and uses) and it is summarized, from 16 other bibliographic references, the clinical utility of breast cancer markers [DNA, Phase S, DNA index, C-erbB-2 (HER-2/neu), p53 e CAT-D, CA15.3 and CEA - non-valid; hormonal receptors for indication of adjuvant or palliative hormoniotherapy - valid]; colo-rectal cancer markers (LASA, CA 19.9, DNA index, phase S, P53 and ras - non-valid; CEA for staging and surgical planning, and for postoperative follow up - a dosage series every 2-3 months for two years, if one suspects of liver metastasis in surgical stages II and III - valid) and of prostate cancer (PSA useful for detection, but associated with rectum hand examination in males over 40-50 years of age, as indicatives of the need of more accurate studies, and for posttreatment follow up). It is out of the question the utility of alpha-fetoprotein (aFP) and human chorionic gonadotropin (HCG), for staging, assessment of the therapeutic response and posttreatment follow up of cancer of testis (aFP and HCG) and of gestational trophoblastic disease (HCG). There is also no doubt that identifying cell differentiation markers are valid for pathological diagnosis of leukemias and lymphomas. From this study, five dilemmas are identified: 1) absence of signs and symptoms versus a positive tumor marker; 2) detection of asymptomatic relapse versus quality and length of survival; 3) non-malignant cause versus marker increase; 4) false-positive result versus treatment; and 5) low risk of tumor progression versus treatment. It is concluded that, except for utility established for diagnosis, posttreatment follow-up or prognosis for some types of cancer, the physician must know not only tumor markers and their abbreviations, but also their accuracy and to have an opinion, criteria and method in their clinical use.

Key words: tumor markers

Introdução

Denominam-se *marcadores tumorais* as substâncias circulantes, ou celulares, receptores da membrana celular, genes ou expressões genéticas que podem ser detectados, ou dosados, por meio de exames bioquímicos, imunohistoquímicos, imunofenotípicos ou de mapeamento genético, em tecidos tumorais ou no soro dos indivíduos.

Como essa variedade de classes pode incluir muitos tipos e subtipos de substâncias ou estruturas naturais do corpo humano, o número de marcadores identificados pode tornar-se imprevisível. Daí, a busca pela determinação da sua validade para a classificação patológica de tumores^(1, 6, 17, 20, 26, 35-37, 40, 43, 46, 51, 61, 62, 64, 79, 80-83); para

o diagnóstico diferencial entre tumores^(2, 10, 15, 31, 38, 42, 50, 52, 61, 62) e entre doenças benignas e malignas^(3, 8, 12, 31, 41, 44, 52, 56, 60, 65, 67); para a prevenção de cânceres^(4, 45, 48, 49, 61, 62, 76, 84-90); para o prognóstico de recidiva ou de sobrevida^(5, 11, 13, 14, 22, 25, 29, 33, 39, 47, 53, 58, 59, 61-63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 78); para o grau de diferenciação tumoral^(6, 7, 18, 21, 23, 28, 31, 34); de técnicas ou métodos^(9, 11, 32); para o grau de disseminação tumoral^(16, 55, 61, 62, 69-71, 92); para a detecção de cânceres^(19, 61, 62, 77, 91-94); para a resposta terapêutica^(5, 24, 27, 29, 30, 54, 58, 61, 62, 73); e para o seguimento de casos tratados^(33, 54, 60-62, 74, 78).

Em anos recentes, tem sido possível marcar o Ácido Desoxirribonucléico (ADN) nuclear total (Feulgen), o ADN sintetizado (BrdU), a relação A/T (adenina/timina) ver-

sus G/C (guanina/citosina), proteínas do ciclo celular (PCNA - antígeno nuclear de proliferação celular, Ki67), receptores hormonais (ER - receptor de estrogênio, PR - receptor de progesterona, EGF - fator de crescimento epidérmico), genes cdc e genes primários transcritos, etc.⁽⁹⁵⁾. Porém, utilizar-se de inúmeros exames para se estabelecer a cinética celular de células normais e doentes, cancerosas ou não, implica não somente quantificar as amostras de marcadores tumorais celulares, mas, também, analisar sua heterogeneidade^(11, 17, 95) distribuição intracelular e variação intercelular⁽⁹⁵⁾ e que as *marcações* (dosagens) tumorais dependem da composição celular do tumor (fases do crescimento celular e atividade proliferativa)^(11, 23, 57, 95).

Além da variedade de marcadores, há de se considerar também a de tumores nos quais eles têm sido estudados. Os mesmos marcadores podem ser correlacionados com tumores de diferentes localizações primárias e, até o momento, poucos têm se mostrado de utilidade clínica^(61, 62) e nenhum deles tem mostrado sensibilidade nem especificidade suficientes para serem utilizados em programas de prevenção e de detecção precoce do câncer. Ressalta-se que nem sempre a utilização de dois ou mais marcadores aumenta a especificidade e sensibilidade dos exames para uma correlação com um determinado tipo tumoral.

Por conta desses vários aspectos, os trabalhos também se multiplicam, nem sempre chegando a conclusões relevantes⁽¹⁵⁾. Dois são exemplares de conclusões pouco práticas: Um deles⁽¹⁷⁾ descreve a utilização de 17 marcadores, em casos de cilindroma dérmico, alguns caracterizando estruturas apócrinas e células de Langerhans, outros sendo co-

muns a glândulas écrinas e apócrinas; e o outro⁽¹²⁾ relata que, de 22 exames pesquisados para diferenciar entre doenças benignas e malignas do pâncreas, fígado e vias biliares, apenas um não mostra relação significativa com o câncer, que os níveis das proteína e amilase séricas correlacionam-se mais com afecções benignas e que poucos são os exames que diferenciam a natureza benigna ou maligna das doenças destas localizações anatômicas.

Pelo presente artigo, busca-se definir, tipificar e classificar por finalidade marcadores tumorais citados em 95 referências bibliográficas, levantadas em *Medline*® 1995, na Biblioteca Central do Instituto Nacional de Câncer - INCA, publicados de 1995 a abril de 1997. Essas referências distribuem-se pela ordem de citação no texto, pela finalidade dos marcadores, em sua primeira citação, e pelo ano de publicação do trabalho. A seguir, a partir também de mais 16 referências, apresenta-se uma correlação entre tumores e marcadores, discutem-se critérios de validação e resume-se a utilidade de marcadores tumorais, relativamente aos cânceres de mama, colorretal e de próstata, visto que são estes tumores prevalentes e para os quais se dispõe, ou se tem utilizado disseminadamente, de marcadores tumorais. Finalizando, levantam-se dilemas advindos da utilização dos marcadores tumorais, buscando-se contribuir para a sistematização do uso destes na prática médica.

Classificação e utilidade dos marcadores tumorais

Os marcadores tumorais são aqui classificados de acordo com a sua natureza biológica, bioquímica ou fisiológica. Na Tabela 1, correlacionam-se os tipos e exemplos de

Tabela 1 - Tipos e exemplos de marcadores tumorais.

Tipo	Exemplos
Genes	RB 1, ras, myc, BRCA1, BRCA2, P53
Expressões genéticas	13 q 14, cromossoma Philadelphia, t(11:22), t(2:13), 7(X:18)
Substâncias circulantes	hCG, aFP, CEA, CA15.3, CA19.9, CA125, PSA
Substâncias celulares	Tiroglobulina, calcitonina, queratina, vimentina, desmina, cromagranina, sinatopsina, proteína S-100, enolase específica de neurônio, hCG, PSA, antígeno leucocitário comum, diversos CA
Receptores da membrana celular	Hormonais (estrogênios, progesterona, androgênios), diversos CD
Índices de proliferação celular	PCNA, Ki67, MB1

alguns dos marcadores estudados nas referências consultadas.

Vale repetir que os marcadores tumorais tanto podem ser componentes, formados ou encontrados em células e tecidos normais ou tumorais, benignos ou malignos, e que a sua validade e utilidade prendem-se a diversos fatores: categoria orgânica, biológica, bioquímica ou fisiológica em que se classificam^(61, 62, 96, 97); alteração estrutural ou funcional observada^(61, 62, 96); método de detecção ou dosagem e reagentes utilizados^(9, 11, 32, 61, 62, 96); condições técnicas de coleta, preparo e estocagem do material e de realização de exames^(9, 11, 32, 61, 62, 96); padrão de positividade^(61, 62, 96); e grau de evidência da sua utilidade na prática médica e na avaliação de resultados^(61, 62, 96). Além destes, conta-se também a produção específica ou inespecífica, quantidade mínima dosável, grau de detectabilidade, produção diretamente proporcional ao volume tumoral e dosagem correlacionável com o resultado terapêutico⁽⁹⁷⁾.

Os marcadores tumorais também podem ser classificados pela finalidade do seu uso^(61, 62, 96, 97), porém o fato de um marcador associar-se a uma finalidade não significa, necessariamente, que ele ganhou validade. A Tabela 2 mostra as finalidades de alguns marcadores tumorais para respectivas localizações tumorais.

O método para evidenciar, ou dosar, um marcador tumoral é variável com a sua categorização e finalidade, e pode até ser múltiplo (por exemplo, a marcação e leitura de células tumorais, por meios imunohistoquímicos, e a dosagem sérica do mesmo marcador, por radioimunoensaio).

Repete-se que a maioria dos marcadores tem tido a sua utilidade estabelecida para a classificação patológica de tumores^(1, 6, 17, 20, 26, 35, 37, 40, 43, 46, 51, 64, 79-83), ou de subtipos tumorais^(2, 10, 15, 31, 38, 42, 50, 52), ou, principalmente, para o diagnóstico patológico diferencial entre tipos tumorais raros^(1, 2, 6, 15, 17, 18, 20, 34, 36, 37, 40, 42, 44, 50, 51, 72, 80-83) e determinação patológica do grau de diferenciação celular^(6, 7, 18, 21, 22, 23, 28, 31, 34).

Tem sido de pouca validade, ou ainda tem sido questionada, a utilização de marcadores para o diagnóstico diferencial entre doenças benignas e malignas^(3, 8, 12, 31, 41, 44, 52, 56, 60, 65, 67), grau de disseminação tumoral^(16, 55, 69, 70, 71, 92), prognóstico^(5, 11, 13, 14, 22, 25, 29, 33, 39, 47, 53, 58, 59, 63, 65, 66, 68, 72, 74, 75, 78, 97-99), avaliação da resposta terapêutica^(5, 24, 27, 29, 30, 54, 58, 73, 97) e seguimento pós-tratamento^(35, 54, 60, 74, 78, 97, 98).

Ao questionamento técnico-científico tem-se agregado, nos últimos anos, a implicação ética, relativamente à indicação terapêutica por causa de marcadores positivos, em pacientes sem sinais ou sintomas de um câncer do qual já foram tratados^(97, 100-103). Quanto à utilização de marcadores tumorais para a prevenção primária^(4, 45, 48, 49, 61, 62, 76, 84-90, 96, 98, 104) e prevenção secundária (detecção ou diagnóstico precoce)^(19, 77, 91-94, 96, 98) de alguns cânceres, continua-se carecendo de exames válidos, em termos de especificidade, sensibilidade, resultados falso-positivos e negativos ou de relação benefício/custo, que justifiquem a sua aplicação em massa. Como exemplo, no caso de dois tumores de altas incidência e mortalidade mundiais, os cânceres de mama e de próstata, acrescente-se a estas características numéricas os aspectos éticos de se detectar ou uma predisposição ou um tumor oculto de um câncer que jamais poderá manifestar-se^(104, 105).

Tabela 2 - Finalidades e exemplos de marcadores tumorais.

Finalidade	Exemplos*
Prevenção	anti-HPV (colo uterino), BRCA1 (mama, ovário) e BRCA2 (mama)
Detecção	PSA (próstata), HPV (colo uterino)
Diagnóstico	Diversos CD (medula óssea - leucemias)
Estadiamento	hCG (trofoblasto e células embrionárias)
Monitoração terapêutica	hCG, aFP (células embrionárias e hepáticas), CEA (cólon)
Seguimento pós-tratamento	Idem
Prognóstico	MCA e CAT-D (mama)

*Não significam, obrigatoriamente, validade do marcador.

Um curto ensaio⁽¹⁰⁶⁾ contra-argumenta as alegações comumente utilizadas para justificar a indicação de exames que buscam detectar precocemente a recidiva do câncer de mama: tratar precocemente a recidiva não beneficia a sobrevivência das mulheres; dada a baixa sensibilidade dos exames, é falsa a alegada segurança psicológica que seriados exames *negativos* dão às mulheres, sem se considerar a ansiedade que a espera dos seus resultados acarreta; e torna-se irrelevante, pela raridade, a possível redução da morbidade, ao tratar-se metástases assintomáticas, o que não justifica a aplicação indiscriminada de exames de seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama.

Correlação de marcadores com tipos tumorais

A cromogranina, sinatopsina e polipeptídeo amilóide de ilhotas são úteis para o diagnóstico patológico de tumores neuro-ectodérmicos⁽¹⁾ e o CAM 5.2 negativo e a vimentina positiva identificam a natureza mesenquimal de um tumor⁽²⁾. Se o Ki-67 é o mais importante critério de determinação do grau de diferenciação de meningiomas^(6, 18), não se mostra útil, como outros índices da proliferação celular, para a definição de adenomas pituitários. A diferenciação entre doenças prostáticas maligna e benigna ou não é mais acurada com a associação de marcadores⁽⁸⁾ ou pode depender também de contagem subjetiva⁽³⁾.

Relativamente ao câncer de pulmão, se a diminuição da dosagem de marcadores determinada pelo tratamento pode constituir-se em um preditor de sobrevivência⁽⁵⁾ ou da resposta terapêutica⁽²⁹⁾, isto não se aplica a todos os marcadores testados^(24, 27, 52, 53). A busca por parâmetros prognósticos, inclusive para a detecção de recidivas, impera nos estudos dos marcadores tumorais dos cânceres mamários^(13, 33, 39, 63, 68), colorretais^(11, 65) e prostáticos^(58, 59, 70), nenhum deles, porém, com resultados além de sugestivos.

Já com relação ao câncer de ovário, relata-se a preocupação com o seu diagnóstico precoce⁽⁴⁵⁾ e com a determinação de seu grau de diferenciação⁽⁷¹⁾. Por sua vez, chama a atenção a pouca validade, pelo alto índice de resultados falso-positivos, ou negativos, de marcadores tumorais circulantes pesquisados em casos de cânceres de pâncreas, fígado e via biliar^(12, 30, 56). Marcadores válidos para cânceres de bexiga^(10, 60) e rim^(10, 20) continuam

sendo buscados, e os para o câncer do colo uterino^(16, 19, 55) têm-se mostrado de valor limitado.

Por seu lado, os sarcomas têm os seus marcadores pesquisados como base do diagnóstico patológico ou da determinação do subtipo ou do grau de diferenciação tumoral^(25, 37, 40, 51, 81, 82).

Na Tabela 3, correlacionam-se algumas localizações primárias ou tipos tumorais com alguns marcadores respectivamente estudados. Observa-se diversidade tanto do número de marcadores para um mesmo tumor, como vice-versa, o que reduz as suas aplicabilidade e utilidade na prática médica.

Crítérios de validação dos marcadores tumorais

Os critérios estatísticos de validação são expressos em percentual e resultam do cálculo da sensibilidade, especificidade, valores preditivos (positivos e negativos) e resultados falsos (positivos e negativos) de um exame, prova ou teste. A base de comparação, o padrão-ouro, é, em análise, o que determina a maior, ou menor, confiabilidade dos resultados obtidos para cada critério de validação.

Com relação aos marcadores tumorais, tem-se observado que, na sua maioria, os seus resultados negativos são mais confiáveis do que os positivos, daí não se constituírem em exames úteis para a prevenção, diagnóstico e prognóstico^(61, 96-98, 106). O que equivale a dizer que eles podem ser específicos (confiabilidade de resultados normais e pessoas realmente sãs), mas pouco sensíveis (inconfiabilidade de resultados normais ou anormais em pessoas realmente doentes de um determinado tipo tumoral).

Por sua vez, os critérios aqui classificados como biomédicos prendem-se à produção do marcador especificamente e em quantidade diretamente proporcional ao volume de células tumorais e à possibilidade da sua detecção ou dosagem em quantidades mínimas em indivíduos assintomáticos e também relacionável com o resultado terapêutico^(61, 96-98).

A hCG é um exemplo de marcador que preenche inteiramente os critérios anteriormente citados. Na Figura 1, esta assertiva é exemplificada com um caso de neoplasia trofoblástica

Tabela 3 - Exemplos de correlação entre marcadores estudados e localização primária ou tipos tumorais.

Localização/tipo tumoral	Marcador*
Bexiga	TPA, Rb, P53
Cabeça e pescoço	SCC
Cérebro	Ki-67, MIB-1, BUDR
Colo uterino	SCC, CEA, HPV, CYFRA 21-1
Endométrio	CA 125, CEA, CA 15-3, ploidia do ADN, fração de fase S, P53
Leucemias	CD...
LNH	beta-2 - microglobulina, DHL, anti-HIV, anti-HTLV
Melanoma	Proteína S-100, HMB-45, ICAM-1, HLA-DR
Mieloma	HLA, IgM, CD19, CD38, CD56, beta-2, microglobulina, DHL, p 16, P53
Mama	CA15-3, CEA, TPA, MCA, CA27-29, CA125, CA549, SP2, CAT-D, EMCA, ELSA, MIB-1, HER-2/neu
Mediastino (germinativos)	aFP, hCG
Neuroblastoma	Enolase neuro-específica, Rb
NTG	hCG
Ovário	CA 125, AFP, hCG, CA72.4, TATI, CA15-3
Partes moles	Vimentina
Próstata	PSA, FAP, P53, bcl-2, c-erbB-2
Pulmão	Enolase neuro-específica, CA 15-3, CA 19-9, K-ras, cromogranina, Leu-7, CEA, creatinoquinase, CYFRA21-1
Rim	bcl-2
Sarcoma de Kaposi	CD34 e CD31
Testículo	aFP, hCG, DHL
Tireóide	Calcitonina, HTG
Esôfago	SCC, P53
Estômago	CEA, CA 19-9, CA 72-4, P53
Intestino delgado	Cromogranina, sinatopsina
Intestino grosso	CEA, CA 19-9, P53, K-ras, 67-KD, laminina
Canal e margem anais	SCC, HPV
Fígado	aFP
Pâncreas	CEA, CA 19-9, CA 15-3, P53, Ki - 67, fração de fase S, ploidia do ADN, cromogranina, sinatopsina, olipeptídeo amilóide de ilhotas
Vias biliares	CA 19-9, CEA, CA50

*A correlação não significa, obrigatoriamente; validade do marcador.

gestacional (NTG): Uma senhora de 23 anos, já mãe de um filho, teve uma dosagem urinária da hCG, ao momento do diagnóstico de NTG benigna, de 522.000 U/24 horas. Após curetagem uterina, esta dosagem baixou progressivamente, até a sua negatificação. Vinte meses depois, a senhora foi internada com metrorragia intensa, detectando-se recidiva da doença uterina, 23.000

U/ml da beta-hCG sérica e nódulos pulmonares bilaterais. Nova curetagem foi procedida e foi diagnosticado endométrio com intensa reação decidual de estroma, dando-se início à quimioterapia, que resultou, um mês após, em diminuição dos nódulos pulmonares e queda dos níveis do marcador, mas sem diminuição do volume uterino. No mês seguinte, a paciente

apresentou, novamente, metrorragia grave e aumento do nível sérico da beta-hCG, tendo sido submetida à histerectomia total abdominal, diagnosticando-se coriocarcinoma com extensas áreas de necrose e restrito ao miométrio. A partir de então, deu-se continuidade à quimioterapia, com o que se obteve a regressão completa das lesões pulmonares e queda progressiva até a negatificação dos níveis séricos da beta-hCG.

Mesmo que seja válido, um marcador tumoral pode preencher os critérios de validação apenas para determinada(s) finalidade(s), ainda assim a maioria das vezes em situações restritas, como se verá na próxima seção. Daí, ser necessário estabelecer-se, claramente, tanto qual a técnica ou método utilizado para evidenciar o marcador quanto para que se destina o exame: determinação do risco de se desenvolver um dado câncer, detecção precoce de tumores curáveis, diagnóstico diferencial de tumores in-diferenciados, prognóstico [de recidiva, de progressão ou de resposta terapêutica - de um tumor primário ou de metástase(s)] ou seguimento pós-tratamento (controle de as-sintomáticos, com e sem evidência de doença maligna em atividade, ou de sintomáticos)^(61, 96, 98). O grau de confiabilidade, para um mesmo marcador, até no caso de um mesmo tumor, pode variar, na dependência da finalidade com que ele está sendo empregado. Muitos outros fatores podem também influir nesse grau, como, por

exemplo, a prevalência do tumor entre a população pesquisada (no caso da detecção precoce de um certo tipo tumoral) e o extrato populacional em que esta detecção está sendo buscada (por exemplo, características raciais ou faixas etárias específicas).

Marcadores tumorais válidos para uso clínico

Afora os marcadores de utilidade estabelecida nos casos de tumores embrionários e do diagnóstico patológico de alguns tipos ou subtipos tumorais, a validade dos demais ou é reconhecidamente baixa ou ainda controversa.

A utilização dos marcadores tumorais na prática clínica é recomendada a seguir:

CÂNCER DE MAMA^(96, 98, 99, 107, 109, 110)

CA 15.3

- Sem validade para detecção, diagnóstico, estadiamento ou seguimento pós-tratamento primário.
- Sem benefício estabelecido na detecção da recidiva.
- Sem validade para monitorar o tratamento, mas o seu aumento pode sugerir falha terapêutica.

CEA

- Sem validade para detecção, diagnóstico, estadiamento ou seguimento pós-tratamento primário.

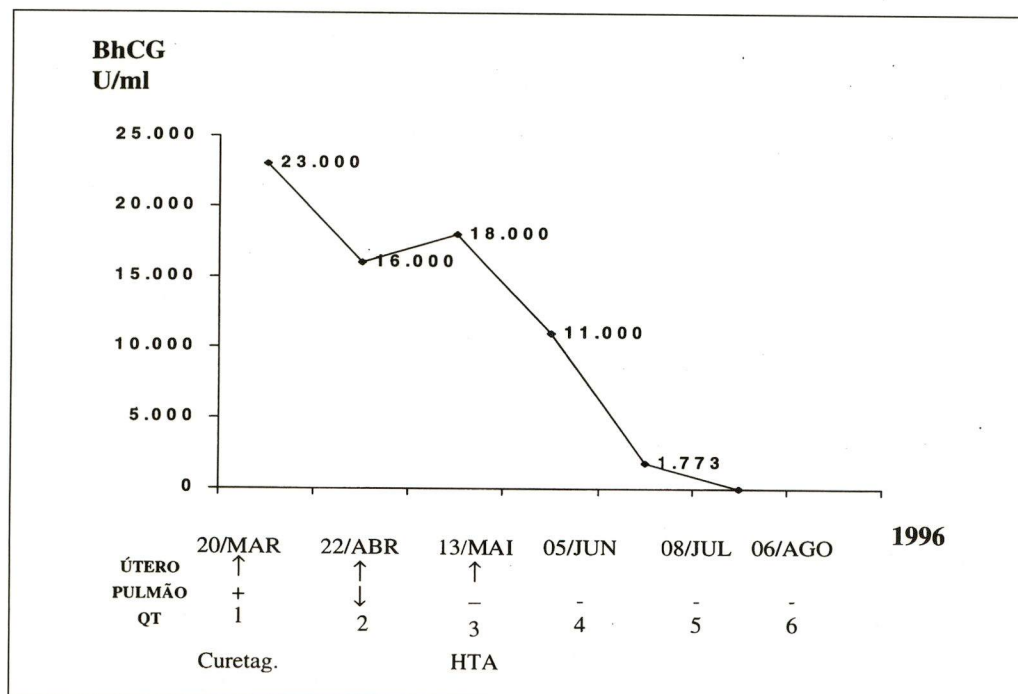


Figura 1 - Correlação de dosagens da beta-hCG sérica com a evolução do caso de mulher de 23 anos. PH - NTG benigna hCG urinária = 522.000 U/24 horas (7/jul/94).

- Sem validade para monitorar o tratamento, mas o seu aumento pode sugerir falha terapêutica.

Receptores hormonais (estrogênio/progesterona)

- Dosar no tumor primário.
- Dosar em metástase(s), se o resultado influenciar o planejamento terapêutico.
- Na pré- ou pós-menopausa, identificam as mulheres que poderão se beneficiar da hormonioterapia adjuvante ou paliativa, esta última em casos metastáticos.
- Sem validade prognóstica.

ADN/Fração de fase S/Índice de ADN/C-erbB-2 (HER-2/neu)/P53/CAT-D

- Sem validade diagnóstica, terapêutica ou prognóstica.

CÂNCER COLORRETAL ^(96, 108, 109)

CEA

- Sem validade para a detecção.
- Válido para o estadiamento e planejamento cirúrgico (> 5 µ/ml = pior estadiamento).
- Sem validade para indicar tratamento adjuvante ou paliativo.
- Sem validade para monitorar (a cada 2-3 meses) a resposta ao tratamento, se há outro exame disponível para isto.
- Dosagem seriada pós-operatória, a cada 2-3 meses, durante 2 anos, se houve suspeita de metástase hepática em casos classificados cirurgicamente como em estágios II ou III.

Lasa/CA19.9/Índice de ADN/Fração de fase S/P53/ras

- Sem validade para a detecção, diagnóstico, estadiamento, seguimento ou monitoração terapêutica.

CÂNCER DE PRÓSTATA ^(102, 105, 111)

PSA

- Válido para detecção, quando associado ao toque retal.
- Sem validade para diagnóstico e estadiamento.
- Válido para seguimento dos casos tratados com intuito curativo.

Dilemas

A utilização de marcadores tumorais cujas sensibilidade e especificidade são insuficientes para justificá-la, inclusive pela baixa relação que se guarda entre o benefício e o

custo dos exames, tanto em termos individuais como coletivos, tem-se acompanhado de questões médicas, éticas e morais relevantes ^(97, 100, 101, 103, 104, 106).

De imediato, ressalta-se a injustificabilidade da dosagem seriada de marcadores tumorais para o seguimento de pacientes com doença metastática ou recidivada, sob tratamento paliativo ou fora de possibilidades terapêuticas especificamente antitumorais.

Por exemplo, a utilidade do CA 125, para o monitoramento durante um tratamento de câncer de ovário, seguimento de casos tratados e indicação terapêutica, persiste sem justificativa ⁽¹⁰¹⁾. Da mesma forma como se continua a questionar a consequência da detecção e tratamento de metástases assintomáticas sobre a sobrevida de mulheres tratadas de câncer mamário ^(103, 106). As dificuldades para a interpretação dos resultados e aplicabilidade dos exames de BRCA1 e BRCA2 também ainda se revestem de questionamentos técnicos e éticos ⁽¹⁰⁴⁾.

Qual a conduta aplicável ao paciente sem evidência de câncer, mas com marcador tumoral positivo? Qual o impacto de se detectar a recidiva assintomática de um tumor sobre a qualidade e a quantidade da sobrevida de um doente? Como concluir que a elevação de um marcador é devida à doença benigna, a tumor maligno ou ao próprio tratamento deste? Como evitar tratar desnecessariamente indivíduos com exames falso-positivos? Para que tratar indivíduos com tumor mínimo e de baixo risco de evolução da neoplasia maligna detectada? Como diferenciar, neste último caso, os indivíduos que evoluirão, ou não, para a doença sintomática?

São perguntas que alertam os médicos, cancerologistas ou não, para a necessidade de se usar criteriosamente os marcadores tumorais, cuja validade, quando estabelecida, deve ser considerada também do ponto de vista da sua finalidade.

Conclusão

Múltiplas são e mais ainda certamente serão as substâncias ou estruturas celulares isoladas, identificadas e correlacionadas com as atividades celulares, normais e tumorais, e múltiplos são os processos e vias do cres-

cimento, diferenciação e metabolismo das células normais e tumorais; portanto, inumeráveis poderão vir a ser os marcadores tumorais.

Certamente, agentes de especificidade, sensibilidade e de alta relação benefício/custo estarão disponíveis para outros tumores, a exemplo do que representa a hCG para os embrionários, permitindo que se evitem cânceres, detectem-se cânceres ocultos ou tratem-se pacientes apenas porque eles apresentam marcadores aumentados, e que os tratamentos repercutam positivamente sobre a sobrevida e a mortalidade dos pacientes tratados.

A utilização indiscriminada e a crítica dos marcadores tumorais, além de custosa, em muitos aspectos, também contribui para a desconfiança da sua validade. Compete ao médico conhecer e saber as indicações e limites dos marcadores tumorais e, tendo opinião, crítica e método no seu uso, desenvolver a necessária experiência para aplicá-los adequadamente.

Referências Bibliográficas

1. Stridsberg, M. - The use of chromogranin, synaptophysin and islet amyloid polypeptide as markers for neuroendocrine tumours. *J Med Sci*, 100(3): 169-99, 1995.
2. Negri, S.; Bonzanini, M.; Togni, R.; Castelli, P.; Della-Palma, P.; Fiaccavento, S. - Fine needle aspiration of myofibroblastoma of the breast. Case report. *Pathologica*, 87(6): 719-22, 1995 Dec.
3. Boticelli, A.R.; Marandola, P.; Jallous, H.; Vicini, D.; Migaldi, M.; Speroni, A.; Mirando, P. - Quantitative and qualitative AgNORs rates of prostate cancer on needle core biopsies: a multicentric study. *Pathologica*, 87(6): 624-30, 1995 Dec.
4. Ronai, Z.; Minamoto, T.; Butler, R.; Tobi, M.; Luo, F.Q.; Zang, E.; Esumi, H.; Sugimura, T. - Sampling method as a key factor in identifying K-ras oncogene mutations in preneoplastic colorectal lesions. *Cancer-Detect-Prev*, 19(6): 512-7, 1995.
5. Spiridonidis, C.H.; Laufman, L.R.; Stydnicki, K.A., et al. - Decline of posttreatment tumor marker levels after therapy of nonsmall cell lung cancer. A useful outcome predictor. *Cancer*, 75(7): 1586-93, 1995 Apr 1.
6. Kolles, H.; Niedermayer, I.; Schmitt, C., et al. - Triple approach for diagnosis and grading of meningiomas: histology, morphometry of Ki-67/Feulgen stainings, and cytogenetics. *Acta Neurochir.*, 137(3-4): 174-81, Wien. 1995.
7. Kawamoto, H.; Uozumi, T.; Kawamoto, K.; Arita, K.; Yano, T.; Hirohata, T. - Analysis of the growth rate and cavernous sinus invasion of pituitary adenomas. *Acta Neurochir*, 1369(1-2): 37-43, Wien. 1995.
8. Devine, P.L.; Walsh, M.D.; McGuckin, M.A.; Quin, R.J.; Hohn, B.G.; Clague, A.; Samaratunga, H. - Prostate-specific antigen (PSA) and cancer-association serum antigen (CASA) in distinguishing benign and malignant prostate disease. *Int J Biol Markers*, 10(4): 221-5, 1995 Oct-Dec.
9. Murray, A.; Robertson, J.F.; Price, M.R. - Analysis of the temporal compressibility of breast tumor marker assays: development of a "near patient" assay. *Int J Biol Markers*, 10(4): 200-5, 1995 Oct-Dec.
10. Lagana, A.; Pardo-Martinez, B.; Marino, A.; Fago, G.; Bizzarri, M. - Determination of serum total lipid and free N-acetylneuraminic acid in genitourinary malignancies by fluorimetric high performance liquid chromatography. Relevance of free N-acetylneuraminic acid as tumor marker. *Clin Chim Acta*, 243(2): 165-79, 1995 Dec 29.
11. Kressner, U.; Lindmark, G.; Gerdin, B.; Pahlman, L.; Glimelius, B. - Heterogeneity in proliferation markers in colorectal cancer. *Anticancer Res*, 15(6B): 2755-61, 1995 Nov-Dec.
12. Pasanen, P.A.; Eskelinen, M.; Partanen, K.; Pikkarainen, P.; Penttila, I.; Alhava, E. - Multivariate analysis of six serum tumor markers (CEA, CA 50, CA 242, TPA, TPS, TATI) and conventional laboratory tests in the diagnosis of hepatopancreatobiliary malignancy. *Anticancer Res*, 15(6B): 1731-7, 1995 Nov-Dec.
13. Veronese, S.M.; Maisano, C.; Scibilia, J. - Comparative prognostic value of Ki-67 and MIB-1 proliferation indices in breast cancer. *Anticancer Res*, 15(6B): 2717-22, 1995 Nov-Dec.
14. Lundin, J.; Nordling, S.; von Boguslawsky, K.; Roberts, P.J.; Haglund, C. - Prognostic value of Ki-67 expression, ploidy and S-phase fraction

- in patients with pancreatic cancer. *Anticancer Res*, 15(6B):2659-68, 1995 Nov-Dec.
15. Roux, F.J.; Lantuejoul, S.; Brambilla, E.; Brambilla, C. - Mucinous cystadenoma of the lung. *Cancer*, 76(9): 1540-4, Nov 1.
 16. Gaarenstroom, K.N.; Bronfrer, J.M.; Kenter, G.G.; Korse, C.M.; Hart, A.A.; Trimbos, J.B.; Helmerhorst, T.J. - Clinical value of pretreatment serum Cyfra 21-1, tissue polypeptide antigen, and squamous cell carcinoma antigen levels in patients with cervical cancer. *Cancer*, 76(5): 807-13, 1995 Sep 1.
 17. Tellechea, O.; Reis, J.P.; Ilheu, O.; Baptista, A.P. - Dermal cylindroma. An immunohistochemical study of thirteen cases. *Am J Dermatopathol*, 17(3): 260-5, 1995 Jun.
 18. Nakasu, S.; Nakajima, M.; Matsumura, K.; Nakasu, Y.; Handa, J. - Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological features. *Neurosurgery*, 37(6): 1049-55, 1995 Dec.
 19. Lagana, A.; Pardo-Martinez, B.; Marino, A.; Fago, G.; Bizzarri, M. - Correlation of serum sialic acid fractions as markers for carcinoma of the uterine cervix. *Anticancer Res*, 15(5B): 2341-6, 1995 Sep-Oct.
 20. Paraf, F.; Gogusev, J.; Chretien, Y.; Droz, D. - Expression of bcl-1 oncoprotein in renal cell tumors. *J Pathol*, 177(3): 247-52, 1995 Nov.
 21. Song, Y.; Yao, G.; Fu, C. - A study of immunoactivity of retinal S-antigen in retinoblastoma. *Yen Ko Hsueh Pao*, 11(1): 22-5, 1995 Mar.
 22. Healy, E.; Angus, B.; Lawrence, C.M.; Rees, J.L. - Prognostic value of Ki67 antigen expression in basal cell carcinomas. *Br J Dermatol*, 133(5): 737-41, 1995 Nov.
 23. Palestro, G.; Pich, A.; Chiusa, L. - Biological heterogeneity of diffuse mixed small and large non-Hodgkin's lymphomas assessed by DNA flow cytometry and Ki67. *Leuk Lymphoma*, 19(5-6): 467-72, 1995 Nov.
 24. Patel, P.S.; Raval, G.N.; Rawal, R.M.; Patel, G.H.; Balar, D.B.; Shah, P.M.; Patel, D.D. - *Neoplasma*, 42(5): 271-4, 1995.
 25. Choong, P.F.; Akerman, M.; Willen, H.; Andersson, C.; Gustafson, P.; Alvegard, T.; Rydholm, A. - Expression of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) and Ki-67 in soft tissue sarcoma. Is prognostic significance histotype-specific? *APMIS*, 103(11): 797-805, 1995 Nov.
 26. Russel-Jones, R.; Orchard, G.; Zelger, B.; Wilson-Jones, E. - Immunostaining for CD31 and CD34 in Kaposi sarcoma. *J Clin Pathol*, 48(11): 1011-6, 1995 Nov.
 27. van der Gaast, A.; Kok, T.C.; Kho, G.S.; Blijenberg, B.G.; Splinter, T.A. - Disease monitoring by the tumor markers cyfra 21.1 and TPA in patients with non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer*, 31A(11): 1790-3, 1995 Oct.
 28. Davis, R.L.; Onda, K.; Shubuya, M.; Lamborn, K.; Hoshino, T. - Proliferation markers in gliomas: a comparison of BU DR, Ki-67, and MIB-1. *J Neurooncol*, 24(1): 9-12, 1995.
 29. Buccheri, G.; Ferrigno, D. - Monitoring lung cancer with tissue polypeptide antigen: an ancillary, profitable serum test to evaluate treatment response and posttreatment disease status. *Lung Cancer*, 13(2): 155-68, 1995 Oct.
 30. Willett, C.G.; Daly, W.J.; Warshaw, A.L. CA 19.9 is an index of response to neoadjuvant chemoradiation therapy in pancreatic cancer. *Am J Surg*, 172(4): 350-2, 1996 Oct.
 31. Gurian, K.V.; Podratz, K.C.; Elg, S.A.; Twigg, L.B.; Lurain, J.R.; Wagner, J.M.; Gleich, G.J. - Major basic protein as a marker of malignant potential in trophoblastic neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*, 175(3 Pt 1): 632-7, 1996 Sep.
 32. Bem Ezra, J.M.; Kornstein, M.J. - Antibody NCL-CD5 fails to detect neoplastic CD5+ cells in paraffin sections. *Am J Clin Pathol*, 106(3): 273-4, 1996 Sep. (Comment)
 33. Pectasides, D.; Pavlidis, N.; Gogou, L.; Antoniou, F.; Nicolaidis, C.; Tsikalakis, D. - Clinical value of CA 15.3, mucin-like carcinoma-associated antigen, tumor polypeptide antigen, and carcinoembryonic antigen in monitoring early breast cancer patients. *Am J Clin Oncol*, 19(5): 459-64, 1996 Oct.
 34. Buchfelder, M.; Fahlbusch, R.; Adams, E.F.; Kiesewetter, F.; Thierauf, P. - Proliferation parameters for pituitary adenomas. *Acta Neurochir Suppl*, 65: 18-21, Wien. 1996.
 35. Ogden, G.R.; Leigh, I.; Chisholm, D.M.; Cowpe, J.G.; Lane, E.B. - Exfoliative cytology of normal oral mucosa. Assessing the

- basal cell keratin phenotype. *Acta Cytol*, 40(5): 933-6, 1996 Sep-Oct.
36. Nesi, G.; Vezzosi, V.; Amorosi, A.; Menghetti, I.; Selli, C.D. - Paraganglioma of the urinary bladder. *Urol Int*, 56(4): 250-3, 1996.
 37. Ambrosiani, L.; Bellone, S.; Betto, F.S., et al. - Rhabdomyosarcoma presenting as acute hematologic malignancy: case report and review of the literature. *Tumori*, 82(4): 408-12, 1996 Jul-Aug.
 38. Parki, Y.K.; Yang, M.H.; Park, H.R. - The impact of osteonectin for differential diagnosis of osteogenic bone tumors: an immunohistochemical and in situ hybridization approach. *Skeletal Radiol*, 25(1): 13-7, 1996 Jan.
 39. Dhingra, K.; Hortobagyi, G.N. - Critical evaluation of prognostic factors. *Semin Oncol*, 23(4): 436-45, 1996 Aug.
 40. Dorsey, B.V.; Benjamin, L.E.; Rauscher, F. 3rd; Klencke, B.; Venook, A.P.; Warren, R.S.; Weidner, N. - Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor: expansion of the pathologic profile. *Mod Pathol*, 9(6): 703-9, 1996 Jun.
 41. Joshi, M.G.; Lee, A.K.; Pedersen, C.A.; Schnitt, S.; Camus, M.G.; Hughes, K.S. - The role of immunocytochemical markers in the differential diagnosis of proliferative and neoplastic lesions of the breast. *Mod Pathol*, 9(1): 57-62, 1996 Jan.
 42. Tomita, T. - DNA ploidy and proliferating cell nuclear antigen in islet cell tumors. *Pancreas*, 12(1): 36-47, 1996 Jan.
 43. Watanabe, H.; Sawabu, N.; Songur, Y., et al. - Detection of K-ras point mutations at codon 12 in pure pancreatic juice for the diagnosis of pancreatic cancer by PCR-RFLP analysis. *Pancreas*, 12(1): 18-24, 1996 Jan.
 44. Scott, I.U.; Tabenbaum, M.; Rubin, D.; Lores, E. - Solitary fibrous tumor of the lacrimal gland fossa. *Ophthalmology*, 103(10): 1613-8, 1996 Oct.
 45. Gershenson, D.M.; Tortolero-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Whittaker, L.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 13(2): 475-543, 1996 Jun.
 46. Levenback, C.F.; Tortolero-Luna, G.; Pandey, D.K., et al. - Uterine sarcoma. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 457-73, 1996 Jun.
 47. Burke, T.W.; Tortorelo-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Whittaker, L.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 411-56, 1996 Jun.
 48. Morris, M.; Tortorelo-Luna, G.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Cook, E.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 347-410, 1996 Jun.
 49. Edwards, C.L.; Tortorelo-Luna, G.; Linares, A.C.; Malpica, A.; Baker, V.V.; Cook, E.; Johnson, E.; Follen-Mitchell, M. - Vulvar intraepithelial neoplasia and cancer vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 23(2): 295-324, 1996 Jun.
 50. Ruelle, A.; Tunesi, G.; Andrioli, G. - Spinal meningeal melanocytoma. Case report and analysis of diagnostic criteria. *Neurosurg Rev*, 19(1): 39-42, 1996.
 51. Ramdial, P.K.; Nadvi, S. - An unusual cause of proptosis: orbital solitary fibrous tumor: case report. *Neurosurgery*, 38(5): 1040-3, 1996 May.
 52. Berzinec, P.; Zuffova, H.; Letkovicova, M.; Arpasova, M. - Serum tumor marker CYFRA 21-1 in the diagnosis of squamous cell lung cancer - comparison with CEA. *Neoplasma*, 43(3): 159-61, 1996.
 53. Wojciechowska-Lacka, A.; Matecka-Nowak, M.; Adamiak, E.; Lacki, J.K.; Cerkaska-Gluszak, B. - Serum levels of interleukin-10 and interleukin-6 in patients with lung cancer. *Neoplasma*, 43(3): 155-8, 1996.
 54. Kovarik, J.; Skry, G.D.; Mikel, J.; Svoboda, V.H. - Changes of Ki67 index of various tumors during radiation therapy. *Neoplasma*, 43(2): 89-92, 1996.
 55. Tsai, S.C.; Kao, C.H.; Wang, S.J. - Study of a new tumor marker, CYFRA 21-1, in squamous cell carcinoma of the cervix, and comparison with squamous cell carcinoma antigen. *Neoplasma*, 43(1): 27-9, 1996.
 56. Kadayifci, A.; Simsek, H.; Savas, M.C.; Toppare, M. - Serum tumor markers in chronic liver disease. *Neoplasma*, 43(1): 17-21, 1996.

57. Jacob, R.; Welkoborsky, H.J.; Mann, W.J.; Hofken, F.; Dienes, H.P.; Freije, J.E. - Heterogeneity of squamous cell carcinomas of the head and neck - analysis of tumor biologic factors and proliferation rates. *Laryngoscope*, 106(9 Pt 1): 1170-5, 1996 Sep.
58. Takeuchi, S.; Arai, K.; Saitoh, H.; Yoshida, K.; Miura, M. - Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. *J Urol*, 156(5): 1691-5, 1996 Nov.
59. Bauer, J.J.; Sesterhenn, I.A.; Mostofi, F.K.; McLeod, D.G.; Srivastava, S.; Moul, J.W. - Elevated levels of apoptosis regulator proteins p53 and bcl-2 are independent prognostic biomarkers in surgically treated clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 156(4): 1511-6, 1996 Oct.
60. Carpinito, G.A.; Stadler, W.M.; Briggman, J.V., et al. - Urinary nuclear matrix protein as a marker for transitional cell carcinoma of the urinary tract. *J Urol*, 156(4): 1280-5, 1996 Oct.
61. Hayes, D.F.; Bast, R.C.; Desch, C.E., et al. - Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Nat Cancer Inst*, 88(20): 1456-66, 1996 Oct 16.
62. Prentice, R.L. - Tumor marker utility grading system. *J Nat Cancer Inst*, 88(20): 1419-20, 1996 Oct 16. (Editorial: comment)
63. Santini, D.; Ceccarelli, C.; Taffurelli, M.; Pileri, S.; Morrano, D. - Differentiation pathways in primary invasive breast carcinoma as suggested by intermediate filament and biopathological marker expression. *J Pathol*, 179(4): 386-91, 1996 Aug.
64. Rajkumar, T.; Stamp, G.W.; Pandha, H.S.; Waxman, J.; Gullick, W.J. - Expression of the type 1 tyrosine kinase growth factor receptors EGF receptor, c-erbB2 and c-erbB3 in bladder cancer. *J Pathol*, 179(4): 386-91.
65. Sanjuan, X.; Fernandez, P.L.; Miquel, R., et al. - Overexpression of the 67-kD laminin receptor correlates with tumor progression in human colorectal carcinomas. *J Pathol*, 179(4): 376-80, 1996 Aug.
66. Dabelsteen, E. - Cell surface carbohydrates as prognostic markers in human carcinomas. *J Pathol*, 179(4): 358-69, 1996 Aug.
67. Yoshida, J.; Chijiwa, K.; Shimura, H.; Yamaguchi, K.; Kinukawa, N.; Honda, H.; Tanaka, M. - Xanthogranulomatous cholecystitis versus gallbladder cancer: clinical differentiating factors. *Am Surg*, 63(4): 367-71, 1997 Apr.
68. Velanovich, V. - Biologic tumor markers, lymph node status, and decision about adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Am Surg*, 63(4): 330-3, 1997 Apr.
69. Reintgen, D.S.; Conrad, A.J. - Detection of occult melanoma cells in sentinel lymph nodes and blood. *Semin Oncol*, 24(1 Suppl 4): S11-5, 1997 Feb.
70. Arai, Y.; Yoshiki, T.; Yoshida, O. - c-erbB2 oncoprotein: a potential biomarker of advanced prostate cancer. *Prostate*, 30(3): 195-201, 1997 Feb 15.
71. Skomedal, H.; Kristensen, G.B.; Abeler, V.M.; Borresen-Dale, A.L.; Trope, C.; Holm, R. - TP53 protein accumulation and gene mutation in relation to overexpression of MDM2 protein in ovarian borderline tumours and stage I carcinomas. *J Pathol*, 181(2): 158-65, 1997 Feb.
72. McNicol, A.M.; Nolan, C.E.; Struthers, A.J.; Farquharson, M.A.; Hermans, J.; Haak, H.R. - Expression of p53 in adrenocortical tumours: clinicopathological correlations. *J Pathol*, 181(2): 146-52, 1997 Feb.
73. Wamil, B.D.; Thurman, G.B.; Sundell, H.W., et al. - Soluble E-selectin in cancer patients as a marker of therapeutic efficacy of CM101, a tumor-inhibiting anti-neovascularization agent, evaluated in phase I clinical trial. *J Cancer Res Clin Oncol*, 123(3): 173-9, 1997.
74. Yamanaka, N.; Tanaka, T.; Tanaka, W., et al. - Correlation of hepatitis virus serologic status with clinicopathologic features in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 79(8): 1509-15, 1997 Apr 15.
75. Pompili, M.; Rapacchini, G.L.; deLuca, F., et al. - Risk factors for intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients treated by percutaneous ethanol injection. *Cancer*, 79(8): 1501-8, 1997 Apr 15.
76. Schauenstein, E.; Rabl, H.; Steinschifter, W.; Hirschmann, C.; Estelberg, W.; Schauenstein, K. - Selective decrease of serum immunoglobulin G1 as a marker of malignant transformation in colorectal tissue. *Cancer*, 79(8): 1482-6, 1997 Apr 15.

77. Dabare, A.A.; Nouri, A.M.; Reynard, J.M.; Killala, S.; Oliver, R.T. - A new approach using tissue alkaline phosphatase activity to identify early testicular cancer. *Br J Urol*, 79(3): 455-60, 1997 Mar.
78. Radich, J.; Gehly, G.; Lee, A., et al. - Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. *Blood*, 89(7): 2602-9, 1997 Apr 1.
79. Ng, M.H.; Chung, Y.F.; Lo, K.W.; Lee, J.C.; Huang, D.P. - Frequent hypermethylation of p16 and p15 genes in multiple myeloma. *Blood*, 89(7): 2500-6, 1997 Apr 1.
80. Okada, H.; Gotoh, A.; Ogawa, T.; Arakawa, S.; Ohbayashi, C.; Kamidono, S. - Two cases of small cell carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 30(6): 503-8, 1996 Dec.
81. Cacic, M.; Petrovic, D.; Tentor, D.; Hutinec, Z.; Jelasic, D. - Cystosarcoma phyloides of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 30(6): 501-6, 1996 Dec.
82. Hintsala, A.; Lindell, O.; Heikkila, P. - Neurofibromatosis of the bladder. *Scand J Urol Nephrol*, 30(6): 497-9, 1996 Dec.
83. Vargas, M.P.; Vargas, H.I.; Kleiner, D.E.; Merino, M.J. - The role of prognostic markers (MiB-1, RB, and bcl-2) in the diagnosis of parathyroid tumors. *Mod Pathol*, 10(1): 12-7, 1997 Jan.
84. DeFlora, S.; Camoirano, A.; Bagnasco, M., et al. - Smokers and urinary genotoxins: implications for selection of cohorts and modulation of endpoints in chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 92-8, 1996.
85. Kensler, T.W.; Groopman, J.D. - Carcinogen-DNA and protein adducts: biomarkers for cohort selection and modifiable endpoints in chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 85-91, 1996.
86. Spitz, M.R.; Wu, X.; Jiang, H.; Hsu, T.C. - Mutagen sensitivity as a marker of cancer susceptibility. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 80-4, 1996.
87. Mark, S.D. - Defining and analysing cohorts using molecular markers of cancer risk. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 69-79, 1996.
88. Mooney, L.A., Perera, F.P. - Application of molecular epidemiology to lung cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 63-8, 1996.
89. Weinstein, I.B. - Relevance of cyclin D1 and other molecular markers to cancer chemoprevention. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 23-8, 1996.
90. Hemstreet, G.P. 3rd; Rao, J.; Hurst, R.E., et al. - G-actin as a risk factor and modulatable endpoint for cancer chemoprevention trials. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 197-204, 1996.
91. Mao, L. - Genetic alterations as clonal markers for bladder cancer detection in urine. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 191-6, 1996.
92. Bagg, A.; Cossman, J. - Molecular genetic biomarkers in hematological malignancies. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 165-71, 1996.
93. Baron, J.A. - Large bowel adenomas: markers of risk and endpoints. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 142-8, 1996.
94. Neyfield, S.G. - Ethical and scientific considerations for chemoprevention research in cohorts at genetic risk for breast cancer. *J Cell Biochem Suppl*, 25: 123-30, 1996.
95. Brugal, G. - Quantitative microscopy and tumor cell proliferation. *Bull Cancer Paris*, 82(Suppl 5): 511s-517s, 1995 Dec.
96. Hayes, D.F. - When Is a Tumor Marker Ready for Prime Time? The Tumor Marker Utility Grading Scale. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 206-12, 1997.
97. Gadelha, M.I.P.; Minian, A.; Coutinho, E.; Gouveia Filho, J.J. - Validade do CA 15.3 para o seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*, 79-85, 1994.
98. Hayes, D.F. - Serum (Circulating) Tumor Markers for Breast Cancer. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 228-33, 1997.
99. Ravdin, P.M. - Prognostic Factors in Breast Cancer. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 217-27, 1997.

100. Douglas, W.B. - Management of the Tumor Marker-Positive, Disease-Negative Patient. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 100-1, 1997.
101. Markman, M.- Management of CA-125 Elevation in a Patient with Ovarian Cancer but without other Clinical Evidence of Disease. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 102-4, 1997.
102. Leidich, R.B. - Evaluation and Management of Prostate-Specific Antigen Elevation after Potentially Curative Prostate Cancer Therapy. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 105-10, 1997.
103. Ravdin, P.M. - The Marker-Positive/Disease-Negative Breast Cancer Patient. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 111-3, 1997.
104. Garber, J.E. - Breast Cancer Markers: Genetic of Breast Cancer Predisposition. In: American Society of Clinical Oncology Educational Book. Thirty-third Annual Meeting. Colorado. Asco; 213-6, 1997.
105. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Sociedade Brasileira de Urologia. Oncologia Hoje Nº 4 - Câncer de Próstata. Rio de Janeiro. Pro-Onco/INCA, 1995. 40p.il
106. Ciatto, S. - Breast cancer follow-up: are diagnostic investigations for early detection of distant metastases justified? *Oncology in Practice*, (3): 15-6, 1996.
107. Love, S.; Parker, B.; Ames, M.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Breast Cancer. *The Cancer Journal from Scientific American*, 2(3A), Supp: 7-21, 1996.
108. Venook, A.; Goodnight, J.; Kumar, S.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Colorectal Cancer. *The Cancer Journal from Scientific American*, 2(3A), Supp: 23-36, 1996.
109. American Society of Clinical Oncology. Clinical Practice Guidelines for the Use of Tumor Markers in Breast and Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 14(10):2843-77, 1996.
110. _____. Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines. *Journal of Clinical Oncology*, 15(5): 2149-56, 1997.
111. Ahlering, T.; Parker, R.; Kumar, S.; Taylor, C.; Gilden, R.; Figlin, R.A. - Practice Guidelines for Prostate Cancer. *The Cancer Journal From Scientific American*, 2(3A), Supp: 77-86, 1996.