

Validade do CA 15.3 para o seguimento de pacientes tratadas de câncer de mama

MARIA INEZ PORDEUS GADELHA¹, ARON MINIAN², EDWARD COUTINHO³, JAYME JOSÉ GOUVEIA FILHO³

Trabalho realizado no Hospital Naval Marcílio Dias e apresentado no V Encontro Científico das Organizações de Saúde da Marinha - Rio de Janeiro - Novembro de 1993.

Resumo

Os progressos verificados no tratamento do câncer de mama e o conseqüente aumento da sobrevida das mulheres que dele são tratadas têm exigido períodos cada vez maiores de seguimento. Detectar-se o início da recidiva tumoral, porém, consiste no maior empecilho para se aplicar prontamente a terapêutica indicada (hormônio e/ou quimioterapia), tendo em vista as limitações apresentadas pelos exames até então disponíveis e utilizados para o seguimento dos casos: mamografia, radiografia simples de tórax, ultra-sonografia abdominal, cintilografia óssea e provas da função hepática, cujas especificidade e sensibilidade são baixas, quando a doença é microscópica. Com o desenvolvimento dos chamados marcadores tumorais, parece que já se pode dispor de um exame simples e confiável para proceder-se ao seguimento de mulheres tratadas de câncer de mama. O objetivo do presente trabalho é determinar se o CA 15.3, já disponível e em uso no Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), pode ser este exame. São analisados 63 de 100 exames realizados de 19 de maio a 15 de setembro de 1993, correspondentes a 63 mulheres tratadas ou sob tratamento de câncer de mama, e determinadas as especificidade, sensibilidade, valores preditivos positivo e negativo, e os percentuais de falso-positivo e falso-negativo do exame. O padrão-ouro utilizado é a presença reconhecida de doença tumoral em atividade (definição dos casos positivos) e a ausência de doença durante um determinado período de seguimento (definição dos casos negativos), com base nos exames clínico e complementares já citados. É também relacionado o valor da dosagem sérica do CA 15.3 com a idade da mulher, o estadiamento da doença ao tempo do diagnóstico inicial e a extensão da mesma, ao tempo da dosagem do marcador. Os cálculos demonstram que o CA 15.3 é um exame válido, apresentando consideráveis sensibilidade (72,2% das mulheres com doença em atividade têm dosagens séricas elevadas) e especificidade (75,6% das mulheres sem doença em atividade têm dosagens séricas normais), com um valor preditivo negativo de 86,1% (ou seja, um falso-negativo de 13,9%) e positivo de 56,5%. O alto percentual de exames falso-positivos (43,5%) retira do CA 15.3 a validade como exame diagnóstico, porém não compromete a sua utilização como exame de seguimento, visto que dosagens seriadas podem corrigir os erros embutidos nos resultados falso-positivos e falso-negativos. Ao final, determina-se o quanto custa o seguimento de um caso, utilizando-se os exames laboratorial e de gabinete comparativamente ao CA 15.3 como exame de rastreamento da recidiva tumoral. Este último representa 10,2% do custo estimado para os outros exames, e poderá constituir-se em um método de rastreamento de recidivas e de indicação dos demais exames, ao longo do seguimento das mulheres previamente tratadas de câncer de mama.

Unitermos: câncer de mama; marcador tumoral; seguimento; avaliação laboratorial

Introdução

A identificação de substâncias circulantes, relacionáveis com determinados tumores e passíveis de dosificação, mesmo que em baixas concentrações séricas, iniciou-se nos anos sessenta, quando foram isolados

os chamados antígenos oncofetais, a alfa-feto-proteína e o antígeno cárcino-embriônico/CEA [1]. O desenvolvimento das técnicas de identificação e dosagem de anticorpos monoclonais permitiram, já nos anos oitenta, a utilização clínica do antígeno cárcino-embriônico, inicialmente aplicável a diversos tumores e locali-

¹Médica Oncologista do Hospital Naval Marcílio Dias e da Coordenação de Programas de Controle de Câncer (Pro-Onco) do Instituto Nacional de Câncer; ²Médico Oncologista e Chefe do Setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias; ³Médico do Setor de Oncologia do Hospital Naval Marcílio Dias. Endereço do autor para correspondência: Hospital Naval Marcílio Dias - Rua César Zama, 185 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20725-090

zações primárias de tumor, sem que se deixasse de alertar para a sua positividade em soros de portadores de doenças hepáticas benignas [2].

De imediato, viu-se que essas substâncias, denominadas genericamente *marcadores tumorais*, apresentavam sensibilidade e especificidade insuficientes para que se constituíssem em exames de diagnóstico, já que elas eram menores de 50% nos casos de tumores microscópicos ou localizados [1]. Entretanto, elas passaram, ressaltadas as suas limitações, a ser utilizadas para a detecção de determinados cânceres; o diagnóstico diferencial entre a natureza maligna ou benigna de doenças; o controle de tratamentos aplicados e dos casos tratados; a classificação dos casos quanto à seleção da terapêutica e ao prognóstico; o estadiamento dos tumores; a localização de lesões marcadas por anticorpos radioativos, através de exames cintilográficos; e o tratamento de casos, através da utilização de anticorpos monoclonais [1, 3, 4].

Os *marcadores tumorais* são substâncias sintetizadas por células tumorais ou por células de tecidos normais infiltrados, que são detectadas na circulação sistêmica e representam categorias orgânicas diversas: antígenos de superfície, proteínas intracelulares, enzimas e hormônios [4]. Claro está que um *marcador tumoral* ideal é aquele produzido unicamente pelas células tumorais; dosável em quantidades mínimas; detectável precocemente no soro de indivíduos assintomáticos; secretado em quantidade diretamente proporcional ao volume das células tumorais que o produzem; e cuja dosagem correlaciona-se com o resultado terapêutico observado [1, 2, 4]. A maioria dos *marcadores* disponíveis não preenche totalmente esses requisitos, daí serem eles mais valorizados como exames de seguimento do que de diagnóstico [5]. A sua dosagem seria dada, iniciando-se antes que qualquer tratamento seja instituído, permite que o exame seja não só utilizado como critério de estadiamento, aqui incluindo-se o prognóstico do caso, mas também como parâmetro de avaliação da resposta ao tratamento efetuado.

Até há poucos anos não se dispunha de um exame laboratorial de rotina que fosse aplicável aos casos de mulheres com câncer de mama assintomático [6]. As pesquisas levadas a cabo nos anos oitenta já apontavam diversas substâncias que se poderiam constituir neste exame, entre elas o CEA e o CA 15.3 [1, 3]. Atualmente conhecem-se diversos antígenos, cuja maioria consiste de glicoproteínas, que são menos frequentemente "específicos" de câncer de mama ou que mais comumente a ele se relacionam, entre os quais se incluem o CA 15.3, o CA M26 e CA M29, a Catepsina D e a Proteína pS2 [7]. O CA 15.3 encontra-se elevado em aproximadamente 9% das pacientes assintomáticas; em 36% das que se encontram em estágio inicial de doen-

ça; em 57% das que se enquadram nos estádios avançados e em 87% das que apresentam metástases viscerais [8]. Já os valores séricos mais elevados de MCA (Mucinous-like Carcinoma Associated Antigen) associam-se à neoplasia localmente avançada, relacionando-se com o número de linfonodos comprometidos [9]. O mais indicado é usar dois ou mais marcadores, de modo a combinar-se as suas sensibilidade e especificidade; em casos de câncer de mama, para alguns autores [9], a melhor associação seria a de CA 15.3 e MCA; para outros [10], a de CA 15.3 e CEA.

Há trabalhos que demonstram que o CA 15.3 se encontra elevado somente em 20% das mulheres com câncer mamário localizado, mas também em 61 a 84% das que apresentam doença metastática, principalmente lesões ósseas [10]. Outros estudos mostram os seguintes percentuais de dosagens elevadas, respectivamente, de CA 15.3 e CEA, em casos de câncer de mama: 63% e 41%, se a doença é metastática; 79% e 75%, se as metástases são hepáticas; e 71% e 44%, se elas são ósseas, relacionando-se o CA 15.3 com a extensão das metástases, o número de locais envolvidos por elas e a sobrevida das pacientes, e o CEA, apenas com a extensão da doença. Ambos os marcadores mostram-se simultaneamente elevados em 45% dos casos [10].

O CA 15.3 não tem se mostrado válido para o rastreamento nem para o diagnóstico dos casos de câncer de mama [9, 10], visto que ele também pode estar elevado em casos de muitos outros tumores, de doenças mamárias benignas e de hepatite, porém pode ser útil para o seguimento das pacientes tratadas daquele tumor: suas dosagens se elevam em 91% das mulheres com doença recidivada; diminuem em 78% das mulheres com doença regressiva, e se estabilizam em 59% das que apresentam doença estável [10].

A validade de um exame ou prova baseia-se em cálculos que determinam a sua sensibilidade (proporção de exames ou provas positivos entre portadores da doença), especificidade (proporção de exames ou provas negativos entre pessoas sadias), valor preditivo positivo (probabilidade de um exame ou prova positivo pertencer a um indivíduo verdadeiramente doente) e valor preditivo negativo (probabilidade de um exame ou prova negativo pertencer a um indivíduo verdadeiramente são). Os percentuais de erro relativos aos valores preditivos positivo e negativo correspondem, respectivamente, aos resultados falso-positivos e falso-negativos do exame ou prova [5, 11, 12].

A acuidade de um exame ou prova depende de fatores tais como a técnica da coleta do material a ser examinado, o nível de especialização e prática de quem

coleta, prepara e analisa o exame ou prova, a técnica ou método de execução e o número de exames ou provas realizado pelo laboratório, daí a importância de divulgar-se e comparar-se a experiência de diversos serviços.

Material e Métodos

São estudadas 63 dosagens de CA 15.3 entre as 100 primeiras realizadas no Laboratório do Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD), no período de 19 de maio a 15 de setembro de 1993, referentes a 63 casos de mulheres com diagnóstico de câncer de mama, já tratadas ou sob tratamento. As 37 pacientes restantes não foram incluídas, e isto porque ou ainda não se dispunha da dosagem do CA 15.3 que lhes correspondia ou porque ainda se encontravam sob avaliação com vistas ao estadiamento. Somente em duas mulheres foi realizada mais de uma dosagem, porém foi considerada apenas a primeira dosagem para efeito do presente estudo.

A metodologia aplicada no HNMD é a de dosagem sérica de anticorpo monoclonal *in vitro*, em amostras séricas não-lipêmicas não hemolisadas, coletadas em período de jejum e marcadas com I^{125} , utilizando-se a técnica SIS de radioimunoensaio e o aparelho Vitromat da Siemens, e dosando-se o marcador em U/ml, com valores normais incluídos entre 9 e 30 U/ml.

A Figura 1 mostra a distribuição dos casos de acordo com as faixas etárias. Observe-se que a média das idades é de 57,6 anos, com mediana de 57 anos, sendo que a variação se situa entre os limites de 35 e 83 anos de idade.

Já na Figura 2 pode-se observar a predominância do estágio II sobre os demais e a pouca discordância existente entre os estadiamentos clínico e patológico dos casos estudados. A extensão da doença à época do levantamento é vista na Figura 3, na qual se verifica que a maioria dos casos não evidencia doença em atividade, sendo que a localização das metástases se distribui predominantemente entre as partes moles locorregionais, os ossos e os pulmões (Figura 4).

Para a determinação da presença ou ausência de doença em atividade foram considerados os exames de gabinete positivos para doença metastática (Figura 5), a dosagem sérica da fosfatase alcalina, quando disponível (Figura 6), e o exame físico das mulheres, procedido à primeira consulta (nos casos das pacientes em início de tratamento) e à última consulta de acompanhamento das mulheres já tratadas - todos o mais aproximado da data em que foi realizada a dosagem do CA 15.3.

As 63 dosagens realizadas nas amostras séricas obtidas das 63 mulheres são lançadas na Figura 7; porém, para efeito dos cálculos (Tabela 1), foram con-

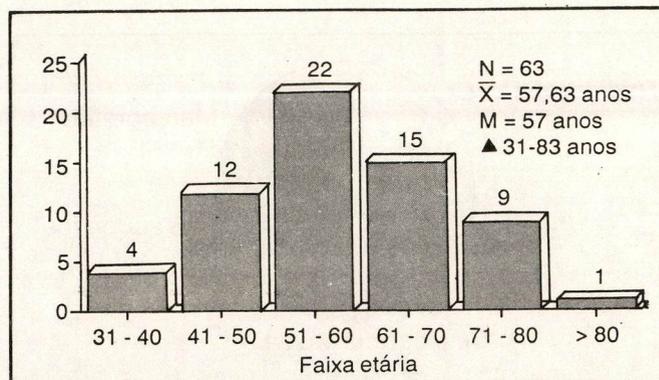


Figura 1. Distribuição dos casos por faixa etária.

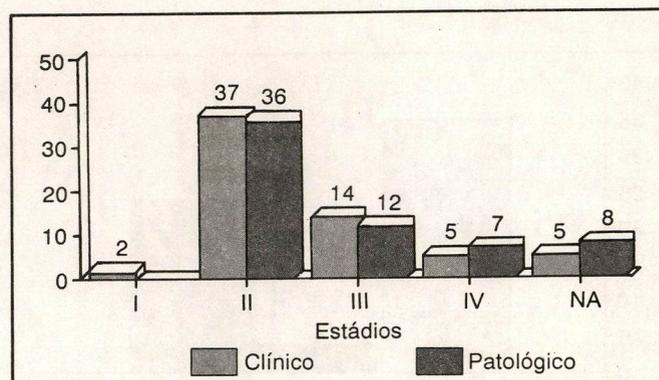


Figura 2. Estadiamentos clínico e patológico dos casos.

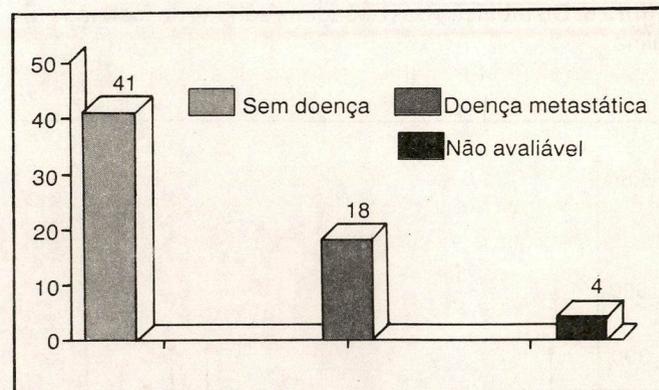


Figura 3. Distribuição dos casos de acordo com a extensão atual da doença.

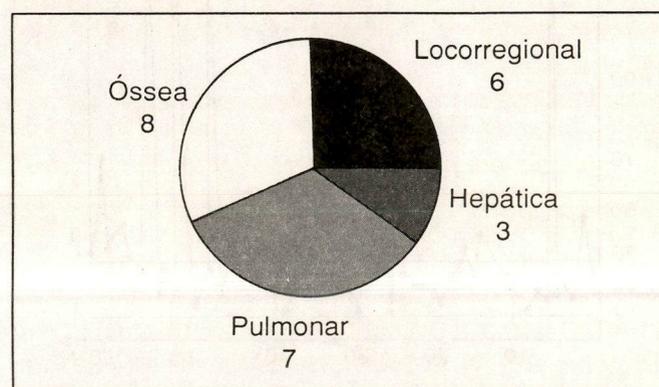


Figura 4. Localização das metástases.

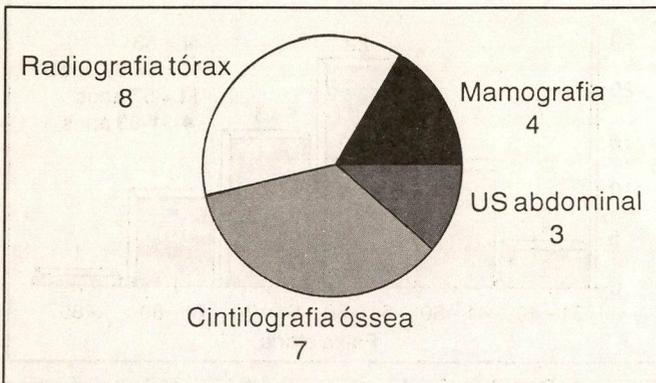


Figura 5. Exames de gabinete positivos para metástases.

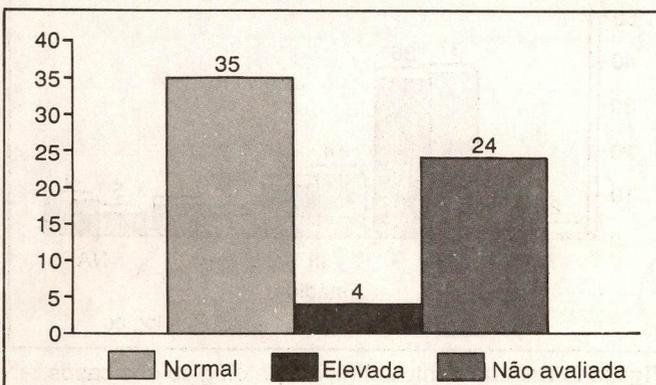


Figura 6. Distribuição das dosagens séricas da fosfatase alcalina.

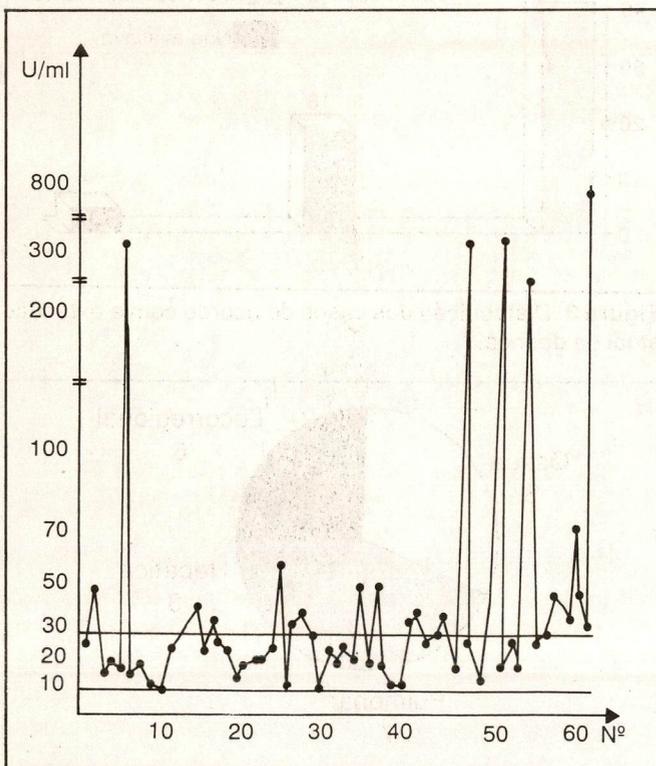


Figura 7. Distribuição das dosagens séricas de CA 15.3.

sideradas 59 dosagens e mulheres, já que quatro casos não foram avaliáveis em termos da extensão da doença (Figura 8).

A correlação dos custos dos exames complementares (Tabela 2) foi obtida a partir dos cálculos baseados na Unidade de Serviços Médicos (USM), fornecidos pelo Setor de Indenização do HNMD.

Resultados

Pelos dados levantados, observa-se que as mulheres com mais de 70 anos (10/63) apresentaram dosagem sérica normal de CA 15.3. O número de mulheres com idade de 31 a 40 anos e dosagem normal (4/63) foi considerado irrelevante.

A análise dos dados relativos ao estadiamento e à extensão da doença à época da dosagem do *marcador* (Figuras 2 e 3) mostra concordância, na maioria dos 63 casos, não só entre os estadiamentos clínico e patológico, mas também entre estes, o número de mulheres sem doença e as dosagens do CA 15.3: das 36 mulheres tratadas em estágio patológico II da doença, 33 encontram-se, clínica, laboratorial e radiologicamente, sem evidência de doença e apresentam dosagens normais do *marcador*. Por sua vez, a localização das metástases (Figura 4) não foge à distribuição preferencial das mesmas, em casos de câncer de mama, porém ressalta-se que as maiores dosagens foram obtidas de pacientes com grande volume de tumor e com metástases em mais de um local, especialmente quando entre eles se incluem os pulmões e/ou o fígado. A localização locorregional da recidiva relaciona-se menos com o aumento da dosagem sérica do CA 15.3.

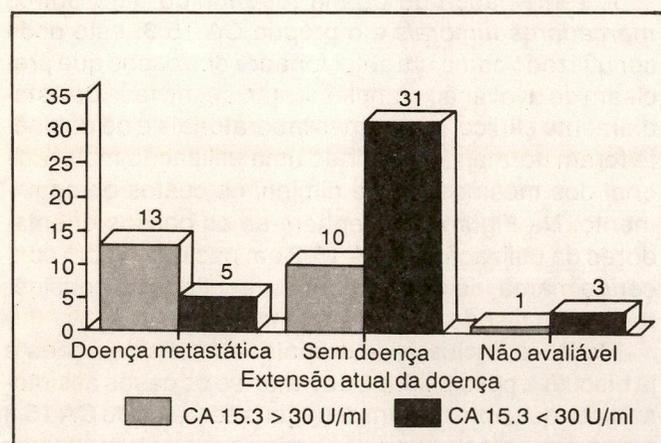
Para a determinação dos casos de mulheres com doença recidivada e metastática (Figuras 5 e 6), além do exame físico consideraram-se os resultados dos exames de gabinete (radiográficos, ultra-sonográfico e de Medicina Nuclear) e laboratorial (provas da função hepática, especialmente a dosagem sérica da fosfatase alcalina), sendo os casos negativos de doença em atividade definidos pelos resultados normais dos exames físicos e complementares, realizados ao longo do seguimento das mulheres tratadas ou ainda sob terapia adjuvante.

Trinta e nove mulheres apresentaram dosagens de CA 15.3 normais; 17, dosagens que não ultrapassaram as 50 U/ml, e sete, dosagens acima de 70 U/ml (Figura 7).

Das 63 dosagens levantadas foram analisadas 59, já que quatro casos foram considerados não avaliáveis (Figura 8), em vista da impossibilidade de determinar-se a extensão da doença, a partir dos dados de prontuário, à época do primeiro tratamento realizado, ou seja, de determinar-se o estadiamento dos mesmos ou de afirmar-se a ausência de doença após o tratamento, perdendo-se, assim, o parâmetro de definição de reci-

Tabela 1. Correlação entre os resultados do CA 15.3 e a extensão atual da doença.

CA 15.3	Doença metastática		Total	Valores preditivos
	Sim	Não		
Elevado	13	10	23	Positivo 13 — x 100 = 56,5% 23
Normal	5	31	36	Negativo 31 — x 100 = 86,1% 36
Total	18	41	59	
Sensibilidade			Especificidade	
13 — x 100 = 72,2% 18			31 — x 100 = 75,6% 41	

**Figura 8.** Distribuição das dosagens do CA 15.3 conforme a extensão atual da doença.**Tabela 2.** Correlação de custos dos exames complementares.

Exame	USM	%
Cintilografia óssea	300	42,6
US abdominal	130	18,5
Hepatograma	125	17,8
RX de tórax	75	10,6
Mamografia	74	10,5
Total	704	100
CA 15.3	72	10,2

diva da doença. Esta última situação refere-se ao caso de uma senhora que, em 1988, apresentou tumor bilateral sincrônico, mas que foi tratada por mastectomia unilateral e quimioterapia pós-operatória, e que atualmente apresenta doença locorregional e hepática e dosagem sérica de CA 15.3 = 250 U/ml.

As sensibilidade e especificidade calculadas para o CA 15.3, na presente série (Tabela 1), foram, respectivamente, de 72,2% e 75,6%, com valor preditivo positivo de 56,5% (falso-positivo de 43,5%) e valor preditivo negativo de 86,5% (falso-negativo de 13,9%). Já os cálculos dos custos dos exames complementares, usados para proceder-se ao seguimento dos casos tratados (Tabela 2), basearam-se na USM da Divisão de Saúde da Marinha do Brasil, representando o CA 15.3, proporcionalmente aos outros exames, 10,2% do custo total dos mesmos.

Discussão

Os dados aqui apresentados favorecem a discussão sobre alguns aspectos importantes do diagnóstico e controle dos casos de câncer de mama. A coerência observada entre a idade das mulheres, o estadiamento da doença, a extensão atual da doença e a dosagem do CA 15.3 confere confiabilidade à caracterização dos casos classificados como sem evidência de doença e confirma o que já se divulgou entre os especialistas: os níveis séricos dos *marcadores tumorais* são diretamente proporcionais ao volume tumoral, por sua vez dependente da agressividade do tumor (um tumor é mais agres-

sivo quanto maior é a capacidade de duplicação e de invasão de suas células). Assim, o problema da interpretação dos resultados da dosagem de *marcadores tumorais* não se refere às dosagens que se situam muito acima dos limites da normalidade, mas sim àquelas que se situam próximas ao limite superior. Pelo que se pode deduzir da presente série, para o CA 1.3 essas dosagens são as que variam de 30 a 50 U/ml.

Considerando-se, porém, os locais das metástases, verifica-se que, além do volume tumoral, a dosagem do *marcador* pode também ser dependente do órgão envolvido, visto que a invasão de fígado e pulmões relacionou-se com maiores dosagens de CA 15.4, mais do que a de ossos e de partes moles e linfática, em ordem decrescente.

Os percentuais de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo calculados a partir dos casos aqui estudados são semelhantes aos já divulgados na literatura especializada, e validam o exame como de utilidade para o seguimento dos casos, mas não para o diagnóstico e estadiamento do câncer de mama, especialmente se os valores do CA 15.3 são próximos ao limite superior da faixa de normalidade e se a mulher também é portadora de uma doença benigna, o que equivale a dizer que uma dosagem isolada não tem validade (exceto se muito elevada) e que dosagens seriadas podem assegurar a involução, evolução ou controle da doença. Não é demais ressaltar que a primeira dosagem deve ser procedida antes de o primeiro tratamento ser instituído.

Pelos dados aqui analisados, os resultados negativos do CA 15.3 são mais confiáveis do que os seus resultados positivos, já que o percentual de falso-positivos (43,5%) é alto e muitas vezes maior que o de falso-negativos (13,9%), o que faz do CA 15.3 um exame útil para a avaliação da resposta terapêutica, para o controle do tratamento efetuado e para o seguimento dos casos tratados, mas não para ser aplicado em programas de rastreamento e como exame de diagnóstico e estadiamento. Além do mais, é preciso que se atente para três aspectos que podem repercutir diretamente na prática médica e na relação entre o médico e a paciente/seus familiares: um resultado de até 50 U/ml indica a necessidade de repetir-se a dosagem do CA 15.3, antes que se procedam a outros exames de investigação, na ausência de uma dosagem anterior menor e de sintomas referidos pela mulher; a persistência de valores anormais do CA 15.3, simultaneamente a resultados normais de outros exames (laboratoriais e de gabinete), exige do médico a adoção de condutas terapêuticas ainda não discutidas nem estabelecidas ou aceitas entre os especialistas; e, qualquer que seja a situação (não normalização do exame, persistência ou elevação do CA 15.3 verificadas em dosagens posteriores), é necessário que paciente e familiares sejam bem

orientados sobre o significado e as conseqüências de cada uma das eventualidades, de modo que se evitem ansiedades e atitudes intempestivas.

Conclusão

Uma vez que a validade do CA 15.3 como exame de diagnóstico só se relaciona com dosagens altas (acima de 70 U/ml), assegurada a ausência de outras afecções ou situações que podem cursar com a sua produção e elevação sérica, o que ainda precisa ser estabelecido, ele pode ser útil, com base em dosagens periódicas (a primeira realizada já na fase de avaliação prévia ao tratamento - estadiamento clínico), para proceder-se ao acompanhamento das pacientes que se encontram sob tratamento e ao seguimento das pacientes tratadas. A elevação de uma dosagem previamente normal ou a não normalização, a persistência ou a elevação de dosagens subseqüentes implica em indicar-se outros exames que possam detectar metástases assintomáticas, na presença ou ausência de recidiva local/regional.

À semelhança do que já foi definido para outros *marcadores tumorais* e o próprio CA 15.3, este pode ser utilizado como um selecionador dos casos que precisam de avaliação complementar, se, na fase de estadiamento clínico, os exames laboratoriais e de gabinete foram normais, permitindo uma utilização mais racional dos mesmos, o que diminui os custos do seguimento. Na Figura 9 desenham-se os passos orientadores da utilização do CA 15.3 em pacientes com câncer de mama, de acordo com os resultados e considerações analisados no presente trabalho.

Pode-se, inclusive, extrapolar as considerações e já discutir a possibilidade de tratar-se os casos assintomáticos que apresentam dosagens seriadas de CA 15.3 progressivamente elevadas, mesmo que outros exames complementares mostrem resultados normais. Isto, porém, vai exigir o estabelecimento do CA 15.3 como um exame altamente válido e confiável, o que só poderá ser determinado através de estudos de seguimento de casos. O Setor de Oncologia do HNMD passará a trabalhar visando a alcançar esta meta, a partir de agora.

Agradecimentos

Ao Corpo Técnico do Laboratório do Serviço de Medicina Nuclear e do Setor de Indenização do HNMD, pelas informações prestadas; a Lucília Reis Pinheiro e Alexandre Ferreira de Sousa, pela elaboração das figuras e tabelas, e a Marta Lúcia de Castro Guimarães, pelo desenho do gráfico da distribuição das dosagens do CA 15.3.

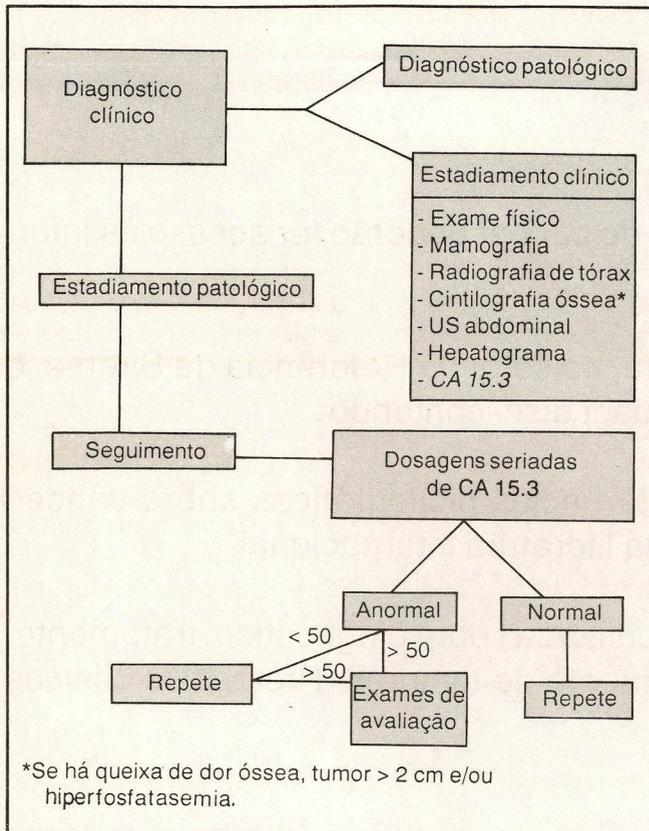


Figura 9. Algoritmo para abordagem de mulheres com câncer de mama.

Summary

Women treated of breast cancer have survived more in the last decades. However, the detection of relapse of disease has been the major difficulty in order to establish treatment in an early stage, when the disease is still microscopic. It would be necessary a specific and sensible feasible test to achieve that, and until a few years ago it did not exist. Tumor markers come to help the follow-up of treated women. This article intends to analyse the role of CA 15.3 in breast cancer in the Hospital Naval Marcílio Dias (HNMD). Sixty-three women were included and 63 tests were studied. Results of 59 tests are related with absence or presence of disease and it is determined the specificity, sensibility, and positive and negative predictive values of CA 15.3. The stu-

dy shows CA 15.3 as an useful test to follow-up treated women, considering its sensibility (72.2%) and specificity (75.6%), but it has a high false-positivity (43.5%) what does not permit its use as a diagnostic test. Finally, it is evaluated costs of the follow-up, based on conventional tests (mamography, chest radiography, abdominal ultrasonography, bone scan, and liver function tests) or on CA 15.3. This represents 10.2% of costs of all other together and an alternative to screening the cases which should be undergone to them.

Key words: breast cancer; tumor markers; follow-up; laboratorial evaluation

Referências bibliográficas

1. McINTIRE KR. Tumor Markers. In: DeVITA JR VT et alii. Cancer, Principles and Practice of Oncology. Philadelphia: JB Lippincott Company, 2nd Edition, 1985; Vol. 1: 375-388.
2. YALLOWS RS. Radioimmunoassay and Tumor Diagnosis. In: ARIEL IM. Progress in Clinical Cancer. New York: Grune & Stratton, 1982; 3: 1-7.
3. HENDERSON IC, HARRIS JR, KINNE DW, HELLMAN S. Cancer of the Breast. In: DeVITA Jr. VT et alii. Cancer, Principles and Practice of Oncology. JB Lippincott Company, 3rd Edition, 1989: 1197-1268.
4. PREGER R, SILBERMAN A, FLECK J. Marcadores Tumorais Circulantes. In: FLECK J. Câncer, Integração Clínico-Biológica. Rio de Janeiro, Medsi, 1992: 235-241.
5. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Controle do Câncer, Uma Proposta de Integração Ensino-Serviço. Rio de Janeiro, 2^a Edição, 1993.
6. SCANLON EF. Breast Cancer. In: HOLLEBAI, FINK DJ, MURPHY GP. American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. Atlanta: ACS, 1991: 177-193.
7. SUAREZ RC, SANCHEZ MB. Inmunología del Cáncer Mamário. In: HERNANDEZ MUNOZ GA. Avances en Mastología. Chile: Editorial Universitaria, 1992: 307-311.
8. HAYES D, ZURAWSKI VR, RUFÉ DW. Comparison of circulating CA 15.3 and carcinoembryonic levels in patients with breast cancer. J Clin Oncol 4: 1542-1550, 1986 (apud 7).
9. FARANTE G, CHACÓN R. Utilidad de los marcadores tumorales en oncología. In: VERONESI U (Dir.) SERIE AVANCES EN ONCOLOGÍA/Chacón R, Farante G (Co-Dir.) Vol. I, ONCOLOGÍA MÉDICA. Milano: European School of Oncology, 1990: 49-68.
10. SCHWARTZ MK. Cancer Markers. In: DeVITA VT et alii. CANCER, Principles & Practice of Oncology. Philadelphia: J.B. Lippincott Company. 4th Ed., 1993: 531-542.
11. LONGATTO FILHO A et alii. Citodiagnóstico do câncer de pulmão: I Encontro Comparativo dos Métodos de Escarro, Lavado e Escovado. Acta Oncol Bras 1991; 11: 145-147.
12. MOSSA AR. Investigating the Oncologic Patient: General Considerations. In: MOSSA AR et alii. Comprehensive Textbook of Oncology. Baltimore: Williams & Wilkins, 1986: 59-61.