

MARCADORES TUMORAIS

Tumor markers

RAUL DIAS DOS SANTOS¹ EMILIA EMIKO ODA²
RICARDO MANOEL DE OLIVEIRA³

Os marcadores séricos tumorais são instrumentos úteis no diagnóstico e seguimento de pacientes com câncer. Contudo, marcadores tumorais devem ser usados baseados em análises clínicas e Bayesiana, a fim de se obter melhores resultados. Os autores comentam o uso e as propriedades dos principais marcadores tumorais disponíveis na prática clínica diária.

Unitermos: Marcadores Tumorais. Neoplasias.

Keywords: Tumor Markers. Neoplasias.

Introdução

- 1- Médico Titular do Departamento de Patologia Clínica do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - SP.
- 2- Farmacêutica-Bioquímica do Departamento de Patologia Clínica do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - SP.
- 3- Diretor do Departamento de Patologia Clínica do Hospital A. C. Camargo - Fundação Antonio Prudente - SP.

De modo geral toda e qualquer substância, normalmente existente no organismo, que se apresente alterada, pode vir a constituir-se em um marcador tumoral (MT). Porém, em sentido restrito, definimos marcador tumoral como substâncias produzidas por células tumorais e liberadas na circulação, ou produzidas por tecidos normais invadidos por células neoplásicas. Estes são os chamados CAs ou Antígenos de Tumores, que na realidade nem sempre são antígenos verdadeiros, mas assim chamados por serem reconhecidos por anticorpos monoclonais frutos do avanço da atual biologia molecular. Porém, apesar desse avanço tecnológico, longe estamos de possuir um MT ideal. Mesmo os MTs de última geração ainda sofrem de restrições.

Em termos de MTs, devemos ter sempre em mente que a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo devem ser considerados para sua utilização na prática médica diária (57).

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo-SP.

Principais marcadores tumorais conforme o órgão comprometido

1 - Câncer de colo e reto

Principal marcador: CEA.

Valor limite (Cut-off): 5ng/ml.

Meia-vida: 4 a 6 semanas.

Associar com: CA 19-9 + CA 72-4 (TAG 72).

CA 19-9:

Valor limite (Cut-off): 37U/ml.

CA 72-4:

Valor limite (Cut-off): até 6U/ml.

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é produzido normalmente pelo feto durante os seis primeiros meses de gestação e pequenas quantidades são encontradas na superfície das células intestinais de indivíduos normais.

Descrito pela primeira vez por Gold e Freedman em 1965 após a imunização de coelhos com o extrato obtido de células de um adenocarcinoma de colo. É o MT mais utilizado na prática médica, tido mesmo como marcador universal, apesar da sua baixa sensibilidade e pouca especificidade.

Em numerosas doenças benignas podemos encontrar valores séricos elevados deste antígeno. Nessas condições, dosagens seriadas não mostram uma curva ascendente e raramente os valores séricos são superiores a 10ng/ml: fígado (alcoolismo, cirrose icterícia obstrutiva), pulmão (bronquite, enfisema pulmonar), mama (doença fibrocística), trato gastrointestinal (úlcera péptica, pancreatite, diverticulite, colite ulcerativa), fumantes e insuficiência renal (55).

Em se tratando de casos de câncer, a incidência de níveis elevados de CEA varia desde 9% em teratomas testiculares a 100% em vários estudos de carcinoma colo-retal metastático (34). Vários são os tipos de câncer não colo-retais que apresentam níveis elevados de CEA em alta incidência: pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrointestinal (40% a 60%), fígado (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), colo de útero (42% a 50%) e mama (30% a 50%) (3, 14, 16, 24, 50, 67).

O CEA não deve ser usado para "screening" de populações assintomáticas, assim como para diagnóstico (63). Segundo Wanebo *et al.* (70, 71), pacientes com câncer colo-retal apresentam valores de CEA maior que 10 ng/ml em 0%, 16%, 30% e 61% respectivamente nos estádios A, B, C e D de Dukes (70).

Esse MT é útil na monitorização de pacientes com vários tipos de câncer, particularmente de colo, reto, estômago, mama e pulmão (36, 39, 73).

O CEA é usado como monitor da terapia de pacientes operados de câncer-colo retal. Após ressecção curativa seus valores devem, quando elevados no pré-operatório, se nor-

malizar. Elevações persistentes sugerem tumor residual ou recidiva do mesmo, porém valores falsos-positivos são comuns, particularmente em pacientes fumantes, com colecistite, hepatite e doenças hepáticas decorrentes do uso de álcool (42, 49, 71, 74). Aumento dos níveis do MT precede em cerca de 2 a 18 meses qualquer manifestação clínica, o que o torna o melhor método não-invasivo para a detecção de recorrências (níveis normais de CEA em casos de recorrência são da ordem de 25%). Recomenda-se que dosagens periódicas do marcador sejam realizadas com 1 a 4 meses de intervalo durante 2 a 3 anos, principalmente em pacientes B, C e D (Dukes).

O CEA é usado na avaliação de pacientes com tumores de mama. Não mais que 7% dos casos operáveis apresentam níveis altos no pré-operatório, bem como 5,1% dos portadores de doenças benignas também mostram o marcador elevado (33, 35, 72).

2 - Câncer de mama

Principal marcador: CA 15-3.

Valor limite (Cut-off): até 30U/ml.

Meia-vida: 2 semanas.

Associar com: CEA.

O CA 15-3 é uma glicoproteína de alto peso molecular decorrente da diferenciação do epitélio mamário. É identificado e dosado pela utilização de dois anticorpos monoclonais denominados DF 3 115 D8. Nas doenças benignas da mama e do fígado geralmente são encontrados valores inferiores a 30U/ml, não sendo afetado pela lactação ou gravidez. Valores elevados de CA 15-3 são observados em todos os tumores malignos de origem epitelial: ovário (46%), pulmão (26%) e fígado (30%)(11). O CA 15-3 raras vezes apresenta-se elevado em pacientes com câncer de mama em estágio inicial. Valores alterados são observados em cerca de 20% nas fases I e II da doença (20, 22, 23, 29). Valores elevados de CA 15-3 são encontrados em 70% a 80% em pacientes com metástases ou em casos de recorrência (12, 64).

Segundo alguns autores o uso conjunto do CEA e CA 15-3 não se mostrou tão útil quanto o uso isolado do CA 15-3 (56). Valores acima de 30U/ml podem ser encontrados em pacientes com hepatite crônica (42%), cirrose hepática (13%), sarcoidose (16%), tuberculose (10%) e lúpus eritematoso sistêmico (7%) (12). O CA 15-3 é mais sensível que o CEA para todos os cânceres de mama em qualquer estágio (25).

Em virtude da falta de especificidade e baixa sensibilidade o CA 15-3, não tem valor em "screenings" de populações assintomáticas ou pacientes com risco de desenvolver a neoplasia. Porém, desempenha importante papel no prognóstico do câncer de mama quando elevado na consulta ini-

cial (30-40% de pacientes com tumores T3 e T4 ou N₃). Determinações seriadas de CA 15-3 podem revelar recidivas em cerca de 45% dos pacientes antes de qualquer evidência clínica e elevações do marcador na ausência de sinais clínicos sugerem curta sobrevida. Pacientes que respondem a quimioterapia mostram níveis decrescentes de CA 15-3 (13).

3 - Câncer de ovário

Principal marcador: CA 125.

Valor limite (Cut-off): até 35U/ml.

Meia-vida: 4,5 dias.

Associar com: CEA + CA 72-4

O CA 125 é um dos MTs de uso mais recente em oncologia ginecológica. Descoberto por Robert Bates em 1983 é uma glicoproteína de alto peso molecular decorrente da diferenciação do epitélio celômico embrionário. É identificado por um anticorpo monoclonal conhecido como OC 125.

Enquanto 99% de doadores de sangue apresentam valores de CA 125 inferiores a 35U/ml, 85% de pacientes portadores de neoplasias epiteliais de ovário apresentam valores superiores àquele valor limite.

Em neoplasias não-ovarianas tais como de mama, fígado, pulmão e de pâncreas, 47% apresentam valores superiores a 35U/ml. Pacientes com câncer de útero apresentam níveis séricos superiores ao valor limite em aproximadamente 22% dos casos. Pacientes com doenças benignas do trato gastrointestinal (5%), cirrose hepática (66%), ginecológicas (13%) e pancreáticas (6%), apresentam níveis superiores a 35U/ml. O marcador é afetado pela gravidez particularmente no primeiro trimestre quando 16% apresentam valores superiores a 35U/ml (2, 68).

Conclui-se desde já que o CA-125 não tem valor para triagem de populações assintomáticas. Vários autores propõem o uso do CA 125 para o "screening" de populações com grandes massas pélvicas (17, 30, 38, 66). Outros investigadores propõem o uso do CA 125 associado ao CA 15-3 e ao CA 72-4 (TAG 72) e mesmo com o CEA, quer para o diagnóstico, quer para populações selecionadas com grandes massas pélvicas. O CA 72-4 é utilizado como principal marcador para o câncer mucinoso de ovário (18).

4 - Câncer do estômago

Principal marcador: CA 72-4.

Associar com: CEA + CA 19-9.

Nossa experiência em marcadores tumorais para câncer de estômago se limita ao CEA e ao CA 19-9. Porém, consultando-se a literatura, o CA 72-4 apresenta-se mais sensível que o CEA e o CA 19-9. Com relação a sua especificidade o mesmo apresenta resultados bastante favoráveis quando comparado com os mesmos (21, 26, 43). O CA 72-4 é identifica-

do e dosado pela utilização de dois anticorpos monoclonais denominados B 72-3 e CC 49. A sua associação com o CEA e o CA 19-9 é recomendada pelo aumento da sensibilidade.

5 - Câncer de pâncreas

Principal marcador: CA 19-9.

Associar com: CEA.

O CA-19-9 é reconhecido por um anticorpo monoclonal do mesmo nome. Valores elevados do mesmo são observados em pacientes com diferentes tipos de câncer: pâncreas (72% a 79%), trato biliar (67% a 73%), estômago (42% a 62%) e colo-retal (19% a 41%) (24). Ao nível de 37U/ml sua sensibilidade é da ordem de 89,2% e sua especificidade de 85,7%. Apresenta-se elevado em apenas 6% em câncer não-gastrointestinal.

Os maiores níveis de CA 19-9 são observados em câncer de pâncreas, porém, aumentos significativos são encontrados nas pancreatites agudas ou crônicas, doenças do fígado e outras patologias benignas (53, 61). Valores de CA 19-9 maiores que 70U/ml apresentam respectivamente uma sensibilidade e especificidade de 70% e 87% para o diagnóstico de câncer de pâncreas. Nesses casos os valores preditivos positivo e negativo são da ordem de 59 e 92%. Assim esse MT é o mais adequado para o diagnóstico de câncer de pâncreas (46). Esse MT é ainda útil na monitorização do tratamento cirúrgico (estádio I) e pode preceder ao aparecimento de sinais clínicos de recorrência de 3 a 9 meses. É também indicado no acompanhamento de pacientes em quimioterapia (53).

6 - Câncer de fígado

Principal marcador: AFP.

Valor limite (Cut-off): 20ng/ml.

Meia-vida: 3 a 6 dias.

Associar com: CEA.

Trata-se de um antígeno onco-fetal e relacionado desde o início da década de 60 com tumores malignos do fígado, razão pela qual foi amplamente estudado. É uma glicoproteína encontrada no fígado fetal, saco vitelino, líquido amniótico, trato gastrointestinal e no soro de mulheres grávidas. Encontra-se elevado em pacientes com doenças hepáticas como no carcinoma hepatocelular, cirrose e hepatites.

Valores superiores a 500ng/ml, geralmente permitem o diagnóstico de um tumor produtor de alfafetoproteína (AFP). Raras exceções correspondem a casos de necrose hepática subaguda. É conveniente lembrar que 10% a 30% dos pacientes com carcinoma hepatocelular não apresentam altos níveis de AFP(31). É usada no acompanhamento de pacientes tratados demonstrando a eficiência ou não da providência adotada.

A AFP é um dos poucos MTs que pode ser usado como "screening" de populações de alto risco para carcinoma hepatocelular, como por exemplo, na China, onde a prevalência da doença é da ordem de 11 a 60 por 100 mil habitantes. Com esse procedimento e a terapia cirúrgica precoce do tumor, observou-se o aumento da sobrevida dessas populações (44, 69).

7 - Câncer de próstata

Principal marcador: PSA.

Valor limite (Cut-off): 4ng/ml.

Meia-vida: 2,2 a 3,2 dias.

Associar com: PAP (Fosfatase ácida prostática).

O antígeno prostático específico (PSA) foi descrito em 1979. Trata-se de uma glicoproteína somente encontrada nas células acinares e epitélio ductal. Ele não é câncer de próstata específico, mas tecido prostático específico. Assim, não é encontrado em outros tecidos que não a próstata, alterando-se em processos benignos ou malignos do órgão.

Os níveis do PSA no soro dependem do volume de tecido prostático. Nas hipertrofias benignas cada grama de tecido corresponde a 0,31ng/ml de PSA; em adenocarcinomas cada grama de tecido aumenta os níveis séricos de PSA em 3,5ng/ml (58).

Em cerca de 21% a 68% de pacientes com doenças benignas, os níveis de PSA apresentam-se elevados (18% a 40% com PSA superior a 4ng/ml; 2% a 10% com PSA superior a 10ng/ml). De modo geral, o toque retal não altera os níveis de PSA, enquanto a cistoscopia e procedimentos cirúrgicos podem elevar os níveis de PSA (5, 47). Usando-se um valor limite de 10ng/ml, elevações do PSA não são observadas em pacientes nos estádios A1, A2 e B1. Elevações do marcador ocorrem em 33% dos pacientes tipo B2, 15% em C1 e 71% a 98% dos pacientes nos estádios C2 e D (19, 41, 45).

O PSA é um excelente marcador para monitorização dos tratados cirurgicamente por radioterapia ou hormonioterapia. Após cirurgia radical os níveis do MT frequentemente se tornam indetectáveis (28, 54, 59, 60).

8 - Câncer folicular da tireóide

Principal marcador: HTG.

Valor limite (Cut-off): 52ng/ml.

Valor limite após tireoidectomia total (Cut-off neoplásico): 5ng/ml.

Meia-vida: 4 a 6 semanas.

Associar com: CEA.

A tireoglobulina (HTG) é uma glicoproteína produzida pelas células foliculares da tireóide. Apresenta-se elevada em todas as situações em que há aumento da atividade do

órgão ou aumento de seu volume. Dessa maneira não discrimina doença benigna ou maligna. Assim, tanto pode apresentar-se elevada no bócio endêmico, bócio multinodular, tireoidites agudas, hipertireoidismo, adenomas, como no adenocarcinoma da glândula.

Sua maior importância reside no acompanhamento de pacientes após tireoidectomia, pois na ausência da glândula, devem ser produzidos somente pequenas quantidades de HTG. Nesse sentido adota-se valor limite (Cut-off neoplásico) inferior a 5ng/ml.

Junto com a dosagem de HTG devem ser avaliados também os anticorpos antitireóide, pois 15% a 20% desses pacientes possuem anticorpos que podem falsear a dosagem de HTG. Lembrar que a dosagem de HTG deve ser realizada quando a concentração de TSH está no seu pico ou quatro semanas após a retirada do T4 ou duas semanas quando se usa o T3 como terapia substitutiva. A sua importância além de prever recidivas é também de diagnosticar metástases (1, 4, 48, 51).

9 - Câncer medular da tireóide

Principal marcador: Calcitonina.

Valor Limite (Cut-off): 10pg/ml.

Valor limite neoplásico (Cut-off neoplásico): 100 pg/ml.

Meia-vida: 12 minutos.

Associar com: CEA.

Esse MT é produzido pelas células C da tireóide. Apresenta-se elevado em várias doenças benignas: pulmão, pancreatite, gravidez, hiperparatireoidismo e doença de Paget. Nos casos de carcinoma de tireóide valores bastante elevados, geralmente acima de 100pg/ml, são verificados. Deve ser usado como "screening" em familiares de pacientes com esse tipo de carcinoma. Sua concentração sérica está relacionada com a extensão da doença e resposta à terapia (37, 62).

10 - Câncer de pulmão (SCLC e NSCLC)

Principal marcador: CEA + NSE + CK (Cyfra 21-1).

Associar em casos de SCLC: Calcitonina.

Associar em casos de NSCLC: SCC (carcinoma de células escamosas).

NSE:

Valor limite (Cut-off): 12,5ng/ml.

Meia-vida: 14 dias.

CK 19:

Valor limite (Cut-off): 3,6ng/ml.

Enquanto aproximadamente 70% dos pacientes com carcinoma pulmonar de células pequenas (SCLC) apresentam níveis elevados de enolase neuroespecífica (NSE), apenas 20% dos portadores de carcinoma pulmonar de células grandes (NSCLC) se comportam de igual maneira. Nesses casos, porém, os valores de NSE são da ordem de 1/4 a 1/5 dos

Tabela 1 - Positividade de β HCG e AFP em neoplasias testiculares

	β HCG (%)	AFP (%)
Seminoma	10	0
Seminoma metastático	38	0
Carcinoma embrionário	60	70
Tumor do saco vitelino	25	75
Coriocarcinoma	100	0

níveis observados nos casos adiantados de SCLC (7, 15).

Determinações seriadas da NSE permitem prever a resposta favorável ou não à terapia proposta (32). Dada sua baixa sensibilidade não tem se mostrado útil em prever recidivas (40, 65). A NSE é também usada como MT em casos de neuroblastoma. Foi recentemente descrito para casos de NSCLC um novo MT caracterizado como um fragmento de citoqueratina 19, de peso molecular 40 HD e reconhecido por técnica de radioimunoensaio por dois anticorpos monoclonais denominados KS 19-1 e BM 19-21 (6).

Soros de indivíduos normais apresentam valores de CK 19 não superiores a 3,6ng/ml. Aproximadamente 17% de pacientes com moléstias benignas do pulmão, trato intestinal e fígado, apresentam valores acima de 3,6ng/ml. Cerca de 40% a 80% dos soros de pacientes com câncer de ovário, colo-retal, colo de útero e mama ocorrem com níveis alterados. Em casos avançados de carcinoma de pulmão observou-se os seguintes níveis séricos: carcinoma de células

escamosas (70%), adenocarcinoma (63%), NSCLC (75%) e SCLC (21%). Níveis elevados de CK 19 foram observados em 59% de pacientes com carcinoma de células escamosas em fase inicial (9, 10).

11 - Câncer de testículo (germinativos)

Principal marcador: AFP + β HCG (β HCG).

Associar com: CEA + DHL.

β HCG:

Valor Limite (Cut-off): 5mUi/ml.

Meia-vida: 12 a 20 horas.

O uso destes dois MTs permite uma boa administração dos tumores de células germinativas (90% das neoplasias do órgão). Nos tumores testiculares contendo células do sinciciotrofoblasto pode ocorrer produção de β HCG, enquanto a AFP pode elevar-se quando o tumor contiver elementos derivados do saco vitelino (52) (tabela 1).

Deve ser lembrado que aproximadamente 10% de pacientes com doenças inflamatórias do intestino, úlcera duodenal e cirrose podem apresentar valores elevados de β HCG, assim como, 10% a 40% de pacientes portadores de tumores de mama, pulmão, estômago, colo-retais, ovário, melanoma e mesmo em doenças linfoproliferativas (3).

A desidrogenase láctica (DHL) é um marcador inespecífico, que se eleva em cerca de 80% dos pacientes com tumores germinativos. Os níveis de DHL correlacionam-se com a massa tumoral. Sua normalização indica remissão do tumor e por isso seu emprego é particularmente útil nos casos de seminoma, já que tanto a β HCG como a AFP, nem sempre se encontram elevadas (8, 27).

Summary

Serum tumor markers are a useful tool in the diagnosis and in the follow - up of cancer patients. However, such markers should be used based on clinical groups and a Bayesian approach has to be followed for obtaining best results. The authors comment on the use and on the properties of the main tumor markers available in the current clinical practice.

Referências bibliográficas

- 1- BARSANO, C. P. et al. - Serum thyroglobulin in the management of patients with thyroid cancer. Arch Intern Med., 142:763-7, 1982.
- 2- BAST Jr., R. C. et al. - A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. New Engl J Med., 309:883-7, 1983.
- 3- BATES, S. E.; LONGO, D. L. - Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Sem Oncol., 14:102-38, 1987.
- 4- BECH, K. et al. - The acute changes in thyroid stimulating immunoglobulins, thyroglobulin and thyroglobulin antibodies following subtotal thyroidectomy. Clin Endocrinol. (Oxf) 16:235-42, 1982.
- 5- BRAWER, M. K. et al. - The effect of digital rectal examination on serum levels of prostatic-specific antigen. Arch Pathol Lab Med., 112:1110-2, 1988.
- 6- BROERS, J. L. V. et al. - Cytokeratins in different types of human lung cancer as monitored by chain-specific monoclonal antibodies. Cancer Res., 48:3221-9, 1988.
- 7- BUAMAH, P. K. et al. - NSE during chemotherapy of small cell lung carcinoma. J Surg Oncol., 44:1-4, 1990.
- 8- CANAL, P. et al. - The Measurement of total lactic dehydrogenase and its isoenzymes in solid tumours. Biomedicine, 33:222-6, 1980.
- 9- Centre Paul Papin (Angers): Daver A, Tuchais C, Tuchais E, Dalifard I e Fromy I.
- 10- Centre Val d'Aurelle: Grenier J Hospital Aiguelongue: Pujol JL.
- 11- COLOMER, R. et al. - Circulating CA 15-3 antigen levels in non-mammary malignancies. Br J Cancer, 59:283-6, 1989.
- 12- COLOMER, R. et al. - Circulating CA 15-3 levels in postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. Br Cancer Res. Treat., 13:123-33, 1989.
- 13- COLOMER, R. et al. - Circulating CA 15-3 levels in breast cancer: our present experience. Int J Biol Mark., 1:89-92, 1986.
- 14- CONCANNON, J. P. et al. - Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. Cancer, 42:1477-83, 1978.
- 15- COOPER, E. H. et al. - Evaluation of a radioimmunoassay for neuron-specific enolase in small cell lung cancer. Br J Cancer, 52:333-8, 1985.

- 16- DENT, P. B. et al. - Measurement of carcinoembryonic antigen in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer*, 42:1484-91, 1978.
- 17- EINHORN, N. et al. - Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.*, 67:414-6, 1986.
- 18- EINHORN, N. et al. - CA 125 assay used in conjunction with CA 15-3 and TAG 72 assays for discrimination between malignant and non-malignant diseases of the ovary. *Acta Oncol.*, 28: 655-7, 1989.
- 19- ERCOLE, C. J. et al. - PSA and PAP in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol.*, 138:1181-1987.
- 20- FUJINO, N. et al. - Clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 15-3 antigen associated with human mammary carcinomas: comparison with carcinoembryonic antigen. *Jon J Clin Oncol.*, 16:335-46, 1986.
- 21- GERO, J. E. et al. - CA 72-4 radioimmunoassay for the detection of the TAG-72 carcinoma-associated antigen in serum of patients. *J Clin Lab Anal.*, 3:360-9, 1989.
- 22- GION, M. et al. - Evaluation of CA 15-3 serum levels in breast cancer patients. *J Nucl Med Allied Sci.*, 30:29-36, 1986.
- 23- GOZDZ, S. S. et al. - Pretreatment concentrations of breast carcinoma antigen (CA 15-3) and mucin-like carcinoma associated antigen in patients with carcinoma of the breast. *Tumour Biol.*, 10:103-8, 1989.
- 24- HAGLUND, C.; KUUSELA, P.; ROBERTS, P. J. - Tumour markers in pancreatic cancer. *Ann Chir Gynaecol.*, 78:41-53, 1989.
- 25- HAYES, D. F.; ZURAWSKI Jr., V. R.; KUFE, D. W. - Comparison of circulating CA 15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol.*, 4:1542-7, 1986.
- 26- HEPTNER, G.; DOMSCHKE, S.; DOMSCHKE, W. - Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and CEA in the serodiagnostics of gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol.*, 24:745-50, 1989.
- 27- HILL, J. H. - Serum lactic dehydrogenase in cancer patients. *JNCL*, 18:307-13, 1957.
- 28- HUDSON, M. A.; BAHNSON, R. R.; CATALONA, W. J. - Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol.*, 142:1011-7, 1989.
- 29- IAFFAIOLI, R. V. et al. - Impact of preoperative CA 15-3 levels in operable breast cancer comparison with tissue polypeptide antigen (TPA) and carcinoembryonic antigen (CEA). *Int J Biol Markers*, 6:21-4, 1991.
- 30- JACOBS, I.; BAST Jr., R. C. - The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.*, 4:1-12, 1989.
- 31- JALANKO, H.; Alpha-fetoprotein in cancer. *Ann Chir Gynaecol.*, 78:27-31, 1989.
- 32- JOHNSON, D. H. et al. - Potential utility of serum neuron-specific enolase levels in small cell carcinoma of lung. *Cancer Res.*, 44:5409-14, 1984.
- 33- JOTTI, G. S.; BOMBARDIERI, E. - Circulating tumor markers in breast cancer (review). *Anticancer Res.*, 10:253-8, 1990.
- 34- KLAVINS, J. V.; CHO, Y. T.; PAMPIN, R. - Clinical application of carcinoembryonic antigen and tissue polypeptide antigen. *Bull Mol Biol Med.*, 10:25-31, 1985.
- 35- LEPERA, P. et al. - A preliminary evaluation of CEA and TPA: clinical value in an ongoing trial in patients with operable breast cancer. *J Nucl Med Allied Sci.*, 29:97-8, 1985.
- 36- MARTIN Jr., E. W. et al. - Carcinoembryonic antigen: clinical and historic aspects. *Cancer*, 37:62-81, 1976.
- 37- MELVIN, K. W. E.; MILLER, H. H.; TASHJIAN, A. H. - Early diagnosis medullary carcinoma of the thyroid gland by means of calcitonin assay. *N Engl J Med.*, 285:1115-20, 1971.
- 38- MOGENSEN, O.; MOGENSEN, B.; JAKOBSEN, A. - CA 125 in the diagnosis of pelvic masses. *Eur J Cancer Clin Oncol.*, 25:1187-90, 1989.
- 39- MOORE T. L.; KANTROWITZ, P. A.; ZAMCHECK, N. - Carcinoembryonic antigen in inflammatory bowel disease. *JAMA*, 222:944-6, 1972.
- 40- NOU, E. et al. - NSE as a follow-up marker in small cell bronchial carcinoma: a prospective study in an unselected series. *Cancer*, 65:1380-5, 1990.
- 41- OESTERLING, J. E. et al. - Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol* 139:766-72, 1988.
- 42- OH, J. H.; MACLEAN, L. D. - Prognostic use of preoperative and immediate postoperative carcinoembryonic antigen determinations in colonic cancer. *Can J Surg*, 20:64-67, 1977.
- 43- OHUCHI, N. et al. - Comparison of serum assays for TAG-72, CA 19-9 and CEA in gastrointestinal carcinoma patients. *Jpn J Clin Oncol.*, 19:242-8, 1989.
- 44- OKUDA, K. - The liver cancer study group of Japan: primary liver cancers in Japan. *Cancer*, 45:2663-6, 1980.
- 45- PARTIN, A. W. et al. - Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol.*, 153:747-52, 1990.
- 46- PLESKOW, D. K. et al. - Evaluation of a serologic marker, CA 19-9 in the diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Inter Med.*, 110:704-9, 1989.
- 47- RAINWATER, L. M. et al. - Prostate-specific antigen testing in untreated and treated prostatic adenocarcinoma. *Mayo Clin Proc.*, 65:1118-26, 1990.
- 48- REFETTOFF, S.; LEVER, E. G. - The value of serum thyroglobulin measurement in clinical practice. *JAMA*, 250:2352-7, 1983.
- 49- RITTIGERS, R. A. et al. - Transient carcinoembryonic antigen (CEA) elevations following resection of colorectal cancer: limitation in the use of serial CEA levels as an indicator for second-look surgery. *JNCI*, 61:315-8, 1978.
- 50- ROBERTS, P. J. et al. - Tumour markers in gastric cancer. *Ann Chir Gynaecol.*, 78:30-40, 1989.
- 51- ROSS, D. S. - Long-term management of differentiated thyroid cancer. *Endo Met Clin NA.*, 19:719-39, 1990.
- 52- ROWLAND, R. G. - Serum markers in testicular neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am.*, 2:485-9, 1988.
- 53- SAFI, F.; ROSCHER, R.; BERGER, H. G. - The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. *Bull Cancer*, 73:83-91, 1990.
- 54- SIDDALL, J. K. et al. - Biochemical monitoring of carcinoma of prostate treated with an LH-RH analogue (Zoladex). *Br J Urol.*, 58:676-82, 1986.
- 55- SIKORSKA, H.; SHUSTER, J.; GOLD, P. - Clinical applications of carcinoembryonic antigen. *Cancer Detect Prev.* 12:321-55, 1988.
- 56- SILVER, H. K. et al. - Relative operating characteristic analysis and group modeling for tumor markers: comparison of CA 15-3, CEA and MCA in breast carcinoma. *Cancer Res.*, 51:1904-9, 1991.
- 57- SOX Jr., H. C. - Probability theory in the use of diagnostic tests. An introduction to critical study of the literature. *Ann Inter Med.*, 104:60-6, 1986.
- 58- SROUGI, M. - Estadiamento no câncer de próstata. *Oncol Atual*, 3:32-5, 1991.
- 59- STAMEY, T. A.; KABALIN, J. N.; FERRARI, M. - Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: radiation treated patients. *J Urol.*, 141:1084-7, 1989.
- 60- STAMEY, T. A. et al. - Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate: radical prostatectomy treated patients. *J Urol.*, 141:1076-83, 1989.
- 61- STEINBERG, W. M. et al. - Comparison of the sensitivity and specificity of CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of pancreas. *Gastroenterology*, 90:343-9, 1986.
- 62- STEPANAS, A. V. et al. - Medullary thyroid carcinoma: importance of serial serum calcitonin measurement. *Cancer*, 43:825-37, 1979.
- 63- STEVENS, D. P.; MACKAY, I. R.; CULLEN, K. J. - Carcinoembryonic antigen in an unselected elderly population: a four-year follow-up. *Br J Cancer*, 32:147-51, 1975.
- 64- TONDINI, C. et al. - Comparison of CA 15-3 and carcinoembryonic antigen in monitoring the clinical course of patients with metastatic breast cancer. *Cancer Res.*, 48:4107-12, 1988.
- 65- VAN ZANDWIJK, N. et al. - Value of NSE in early detection of relapse in small cell lung carcinoma. *Eur J Cancer*, 26:373-6, 1990.
- 66- VASILEV, S. A. et al. - Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvis masses. *Obstet Gynaecol.*, 71:751-6, 1988.
- 67- VINCENT, R. G.; CHU, T. N.; LANE, W. W. - The value of carcinoembryonic antigen in patients with carcinoma of the lung. *Cancer*, 44:685-91, 1979.
- 68- VIRJI, M. A.; MERCER, D. W.; HEBERMAN, R. - New immunologic markers for monitoring of cancer. *Ann Chir Gynaecol.*, 78:13-26, 1989.
- 69- XU, K. L. - Large-scale AFP screening for hepatocellular carcinoma in China. In: FISHMAN, W. (ed): *Oncodevelopmental Markers*. San Diego, Academic Press, 1983, 395-9.
- 70- WANEBO, H. J. et al. - Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med.*, 299:448-51, 1978.
- 71- WANEBO, H. J.; STEARNS, M.; SCHWARTZ, M. K. - Use of CEA as an indicator of early recurrence and as a guide to a selected second-look procedure in patients with colorectal cancer. *Ann Surg*, 188:481-93, 1978.
- 72- WANG, D. Y. et al. - Relationship between plasma carcinoembryonic antigen and prognosis in women with breast cancer. *Eur J Cancer*, 11:615-8, 1975.
- 73- WOLMARK, N. et al. - The prognostic significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer: results from NSABP clinical trials. *Ann Surg.*, 199:375-81, 1984.
- 74- ZAMCHECK, N. - The present status of carcinoembryonic antigen (CEA) in diagnosis, detection of recurrence, prognosis and evaluation of therapy of colonic and pancreatic cancer. *Clin Gastroenterol.*, 5:625-38, 1976.