



ARTIGO DE REVISÃO

MARCADORES MOLECULARES TUMORAIS

AUTORES: JOYCE DE CASSIA ROSA DE JESUS¹; CARLOS JORGE ROCHA OLIVEIRA^{2,A}

¹Discente do curso de Biologia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

²Professor do curso de Biologia da Universidade Anhembi Morumbi, São Paulo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que invadem órgãos e tecidos podendo espalhar-se para outras regiões do corpo. A identificação dos estágios iniciais das doenças crônicas pode reduzir taxas de morbidade e mortalidade, o que pode ser realizado por meio de três níveis de programas de prevenção. Cunhou-se o termo biomarcador para qualquer molécula ou característica biológica que possa ser detectada e medida revelando processos biológicos normais, patológicos ou a resposta farmacológica após intervenção terapêutica. A incidência do câncer cresce no Brasil, como em todo o mundo, num ritmo que acompanha o envelhecimento populacional decorrente do aumento da expectativa de vida. Esta Revisão de Literatura objetiva realizar um levantamento dos marcadores tumorais utilizados na detecção, diagnóstico e prognóstico dos tipos de câncer mais incidentes na população brasileira. **Metodologia:** Foi realizado um levantamento bibliográfico integrou livros e periódicos nacionais e internacionais indexados em bases de dados online - Bireme, PubMed e SciELO. **Conclusão:** O câncer é um problema de saúde pública em todo o mundo, portanto, métodos diagnósticos capazes de prevê-lo são realmente muito significativos. Marcadores tumorais são macromoléculas presentes no sangue ou em outros líquidos corporais, cuja presença geralmente está associada ao aparecimento de um tumor. Exames laboratoriais geralmente são solicitados a fim de fazer a triagem para prevenir uma doença, estabelecer um diagnóstico, orientar o tratamento ou avaliar o prognóstico. Sendo assim, apesar de possuir limitações, os marcadores tumorais cumprem essas finalidades. A literatura nacional disponível sobre o assunto “marcadores tumorais” ainda é muito limitada. Conhecer mais sobre o câncer ajudaria a evitá-lo ou, em último caso, orientaria as pessoas a procurar auxílio desde o início.

Palavra-chave: proliferação e ciclo celular, câncer, histórico do câncer, biologia molecular do câncer, oncologia molecular, marcadores tumorais, carcinogênese, epidemiologia e câncer.

ABSTRACT

Introduction: Cancer is the name given to a group of more than 100 diseases that have in common the disordered growth of cells that invade organs and tissues and can spread to other regions of the body. The identification of the early stages of chronic diseases can reduce rates of morbidity and mortality, which can be accomplished through three levels of prevention programs. The term biomarker was coined for any molecule or biological characteristic that can

^AAutor correspondente

Carlos Jorge Rocha Oliveira – E-mail: profcj52@gamil.com.br – ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2577-8751>

DOI: <https://doi.org/10.46675/rbcm.v1i1.8>. Artigo recebido em: 31 de janeiro de 2020; aceito em 15 de fevereiro de 2020; publicado em 30 de abril de 2020 na Revista Brasileira de Ciências Biomédicas, abril 2020, disponível online em www.rbcm.com.br. Todos os autores contribuíram igualmente com o artigo. Os autores declaram não haver conflito de interesse Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC - BY: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>

be detected and measured revealing normal, pathological biological processes or the pharmacological response after therapeutic intervention. The incidence of cancer grows in Brazil, as in the rest of the world, at a pace that accompanies the aging population due to the increase in life expectancy. This Literature Review aims to survey the tumor markers used in the detection, diagnosis and prognosis of the most common types of cancer in the Brazilian population. **Methodology:** A bibliographic survey was carried out, including books and national and international journals indexed in online databases - Bireme, PubMed and SciELO. **Conclusion:** Cancer is a public health problem worldwide, therefore, diagnostic methods capable of predicting it are indeed very significant. Tumor markers are macromolecules present in the blood or other body fluids, whose presence is usually associated with the appearance of a tumor. Laboratory tests are usually ordered to screen for disease, to establish a diagnosis, to guide treatment or to assess prognosis. Thus, despite having limitations, tumor markers serve these purposes. The national literature available on the subject "tumor markers" is still very limited. Knowing more about cancer would help prevent it or, ultimately, guide people to seek help from the start.

Keywords: proliferation and cell cycle, cancer, cancer history, molecular cancer biology, molecular oncology, tumor markers, carcinogenesis, epidemiology and cancer.

INTRODUÇÃO

O termo "marcador tumoral" se refere a substâncias produzidas pelo tumor ou em resposta à sua presença, que podem ser medidas em amostras biológicas. Inicialmente, foram utilizados no rastreamento e diagnóstico precoce de neoplasias (por exemplo, câncer de ovário e próstata), mas entraves foram encontrados. Apesar de suas limitações, os marcadores tumorais ainda são muito requisitados. Nessa revisão de literatura, nos limitaremos aos marcadores tumorais séricos, com suas especificidades e aplicações, relacionados aos tipos de câncer mais incidentes no Brasil.

Alguns aspectos do câncer

Câncer é um conjunto de doenças que tem em comum o crescimento celular desordenado e a capacidade de invadir órgãos adjacentes ou à distância (metástase). As causas para o seu aparecimento são inúmeras, podendo ser externas (meio ambiente, hábitos e costumes culturais) ou internas (genéticas)¹.

A doença é conhecida há séculos, e o modo como é percebida foi mudando através deles. Foi descrita como uma "massa dura e fria ao toque" pelo médico egípcio Imhotep, séculos antes de Cristo. Os gregos a consideravam como um "desequilíbrio de fluidos", e era motivo de vergonha. No século XIV, o médico alemão Rudolf Virchow, descrevendo o caso de uma paciente com o baço tomado por glóbulos brancos, nomeou uma doença recém descoberta (leucemia) e lançou os fundamentos para a biologia celular (*omnis cellula e cellula*, ou seja, uma célula sempre surge de outra), vinculando o câncer às células e ao processo de mitose².

Acredita-se que o câncer é um flagelo da modernidade.

Porém, a verdade é que por muito tempo não se sabia nada sobre a doença e os médicos eram incapazes de evitar as mortes ou mesmo de aliviar as dores. Em uma sociedade afligida por um grande número de doenças infectocontagiosas, o câncer não era notado. Às vítimas, restavam o sofrimento e isolamento social, pela suspeita de que o câncer pudesse ser causado por vírus. No entanto, o maior conhecimento da doença e o surgimento de novos tratamentos só ampliaram a compreensão da extensão do mal e do quão longe a ciência estava distante de subjuga-la².

O câncer em termos moleculares

O ciclo celular corresponde ao intervalo entre cada divisão celular e consiste em quatro fases ordenadas com durações diferentes: G1 (gap 1), S (replicação de DNA), G2 (gap 2) e M (separação dos cromossomos e divisão celular). As fases G1 e G2 são fases de crescimento. O controle do ciclo celular é executado sobretudo na fase G1, por uma rede de genes^{3,4}.

Milhões de células se dividem no organismo todos os dias. O aparato celular conta com diversos mecanismos que asseguram que cada célula-filha receba o número de cromossomos compatíveis com a integridade e sobrevivência das células⁵. Mudanças no microambiente celular estimulam a transcrição de genes que conduzem à divisão ou à morte celular⁴. Através de pontos de checagem, erros que ocorreram durante a replicação são retificados, para que cada célula-filha receba uma cópia exata do genoma da célula-mãe^{3,4}. A cada divisão celular, podem ocorrer erros acidentais que, se não corrigidos, podem se acumular e levar a mutações, que podem mudar o fenótipo de uma célula normal para tumoral⁶. Sistemas de reparo inoperantes ou

malfuncionantes em qualquer etapa do ciclo celular pode resultar no acúmulo de células com defeitos genéticos; tais células tornam-se instáveis e aptas a acumular outros defeitos genéticos^{3,4}.

Baseado em experimentos animais, há um modelo que divide a formação de tumores em dois períodos, iniciação (em que a exposição a um agente cancerígeno leva a mutações e desarranja o ciclo celular) e promoção (formação de clones celulares com acúmulo de alterações)⁷. Entretanto, no que concerne à formação de um tumor clinicamente observável, esse é um fenômeno fortuito, pois, para que isso ocorra, a célula necessita violar e/ou ignorar todas as vias de sinalização que garantem a homeostase e ainda escapar à vigilância do sistema imune⁸.

Estamos expostos a inúmeros fatores carcinogênicos, com efeitos aditivos ou multiplicativos. A predisposição genética tem contribuição na resposta final, mas é impossível definir como influencia a relação entre dose/tempo e resposta à exposição. A carcinogênese pode ser espontânea ou produto da ação de carcinógenos (químicos, físicos ou biológicos), que causam, ou não, alterações genéticas ou mudanças no funcionamento dos genes⁹. Os tipos de pressões ambientais que atuam sobre os genes são:

Carcinogênese química: é um processo dividido em duas fases, iniciação e promoção. A iniciação requer um fator que cause dano ou mutação celular, que podem ser reprimidos até que um segundo evento (promoção) atue, estimulando o crescimento da célula portadora da anomalia. Os fatores de promoção podem ser químicos (p. ex. sílica), inflamação, hormônios ou responsáveis pelo crescimento celular normal. É importante salientar que os efeitos de um agente promotor podem ser revertidos, caso a exposição a ele seja suspensa, o que é decisivo para as ações preventivas do câncer⁹.

Carcinogênese física: as radiações solares e ionizantes são as mais importantes⁹. Seus efeitos sobre as células são observados através da apoptose ou incapacidade de iniciar o ciclo celular⁴.

Carcinogênese biológica: alguns tipos de vírus (Papilomavírus humano, hepatites B e C, vírus Epstein-Barr) e bactéria (*Helicobacter pylori*) estão implicados na oncogênese⁹.

Quando os danos excedem a capacidade da célula em repará-los, torna-a suscetível a alterações estruturais (translocação, perda de material cromossômico, ampliações ou duplicações de genes, substituições de pares de bases). A gravidade dos danos se correlaciona com o grau de diferenciação do tumor e determina pior prognóstico⁵.

Caracterização dos tipos de câncer mais incidentes no Brasil

O câncer figura entre as quatro principais causas de morte antes dos 70 anos de idade na maioria dos países. O aumento da incidência e mortalidade por câncer no mundo se deve ao envelhecimento e crescimento populacional e mudanças na distribuição e prevalência dos fatores de risco, especialmente IDH (Índice de Desenvolvimento Humano), que mede o grau de desenvolvimento de um país com base nas variáveis educação, saúde e renda. No mundo, o tipo de câncer mais incidente é o de pulmão, seguido pelo de mama, colorretal e próstata¹⁰.

O Brasil passa por uma transição epidemiológica no câncer, com diminuição no número de tipos associados a infecções (relacionados a condições socioeconômicas desfavoráveis, como os de cavidade oral e colo uterino) e aumento dos tipos relacionados a melhores condições socioeconômicas (pela incorporação de hábitos e atitudes relacionadas à urbanização)¹⁰.

Estima-se que o Brasil terá, para cada ano do triênio 2020-2022, 450 mil novos casos (excluindo os novos casos de câncer de pele não melanoma). Tumores com maior número estimado de casos novos (Fig. 1) são de mama e próstata (66 mil novos casos cada), colorretal (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). Os tumores mais incidentes no sexo masculino são os de próstata (29,2%), colorretal (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). No sexo feminino, os mais incidentes são tumores de mama (29,7%), colorretal (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireoide (5,4%)¹⁰.

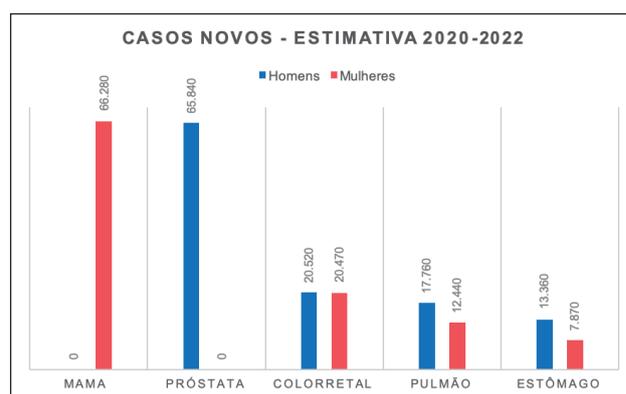


Figura 1. Tipos de cânceres mais incidentes na população brasileira. Fonte: INCA¹⁰.

A seguir, a relação e caracterização sucinta dos tipos mais incidentes de câncer no Brasil, correlacionando-os depois com os marcadores tumorais utilizados na prática clínica.

Câncer de Mama

O câncer de mama é o tipo de câncer mais frequente entre as mulheres no mundo, correspondendo a 11,6% do total de casos novos. O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 66.280, com um risco estimado de 61,61 novos casos a cada 100 mil mulheres. Sua incidência independe da condição socioeconômica, ocupando a primeira posição entre as neoplasias femininas¹⁰.

Idade igual ou maior a 50 anos é o principal fator de risco. Alterações genéticas nos genes BRCA1 e BRCA2 e histórico de câncer ovariano familiar, menopausa tardia, obesidade, sedentarismo e exposições a radiações ionizantes também concorrem para o risco de desenvolver a doença¹⁰.

Câncer de Próstata

O câncer de próstata é o segundo mais frequente (7,1% dos casos) entre os homens no mundo. O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 65.840, com um risco estimado de 62,95 novos casos a cada 100 mil homens¹⁰.

Em alguns países, como Reino Unido e Japão, ainda se observa a influência da medição do PSA nas taxas de incidência; nos EUA, há um declínio, devido à diminuição do uso do PSA no rastreamento de câncer de próstata¹⁰.

Fatores de risco que podem contribuir para o seu surgimento são idade igual ou maior 50 anos, histórico familiar e mutações hereditárias (genes BRCA1 e BRCA2), tabagismo e alto índice de massa corporal e exposições a contaminantes ambientais, como derivados de petróleo¹⁰.

Câncer Colorretal

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 20.520 em homens (risco estimado de 19,63 novos casos) e 20.470 em mulheres (risco estimado de 19,03 novos casos). A estimativa mundial mais recente aponta a ocorrência de 1 milhão de casos novos, sendo o terceiro tipo de tumor mais incidente¹⁰.

A forma mais frequente da doença é a esporádica (ou seja, sem histórico familiar ou hereditário), comum nas pessoas com mais de 50 anos. O tipo hereditário aparece em indivíduos que herdaram alteração genéticas (polipose adenomatosa familiar, polipose juvenil familiar, Síndrome de Lynch). A terceira forma é o Câncer Colorretal Familiar, cuja frequência é alta o bastante para não ser considerada esporádica, mas também não segue um padrão hereditário. Obesidade, sedentarismo, tabagismo, alcoolismo, alto

consumo de carne vermelha e baixo de frutas e vegetais são outros fatores de risco¹⁰.

Câncer de Pulmão

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 17.760 em homens (risco estimado de 16,99 novos casos) e 12.440 em mulheres (risco estimado de 11,56 novos casos). O câncer de pulmão é o tipo mais comum de câncer no mundo. Observa-se declínio nas taxas de incidência desse câncer em homens, enquanto, nas mulheres, há um aumento, demonstrando os padrões de adesão e cessação do tabagismo¹⁰.

Os fatores de risco para o desenvolvimento desse tipo de neoplasia são tabagismo, exposição passiva ao fumo e ocupacional a agentes físicos e químicos, como sílica e radônio¹⁰.

Câncer de Estômago

O número de casos novos estimados para o Brasil entre 2020-2022 é de 13.360 em homens (risco estimado de 12,81 novos casos) e 7.870 em mulheres (risco estimado de 7,34 novos casos). No mundo, é o quarto tipo mais frequente entre os homens e o sétimo entre as mulheres¹⁰.

O principal agente etiológico do câncer de estômago é a bactéria *Helicobacter pylori*. Também contribuem para o seu aparecimento a obesidade, sobrepeso, consumo de alimentos em conserva, baixa ingestão de frutas, verduras e vegetais, tabagismo e alcoolismo, exposição ocupacional e fatores hereditários¹⁰.

Marcadores tumorais: caracterização e usos

O sistema público de saúde no Brasil é organizado por ordem crescente de complexidade, seguindo diretrizes propostas pela Organização Mundial da Saúde, e compreende 3 níveis de atenção: primária (prevenção da ocorrência de doenças), secundária (diagnóstico precoce) e terciária (prevenção de deformidades, recidivas e mortes)¹¹.

Os marcadores tumorais surgiram na tentativa de estabelecer ferramentas para o diagnóstico precoce¹². O termo marcador tumoral se refere a substâncias produzidas pelo tumor ou pelo organismo em resposta à sua presença, geralmente secretadas no sangue, mas que podem ser medidas em qualquer outro fluido biológico. Tais substâncias podem ser enzimas, antígenos oncofetais, antígenos de glicoproteínas ou de carboidratos, hormônios e receptores

de hormônios, alterações genéticas^{12,13}.

O marcador tumoral ideal deve ser sensível, específico e refletir a carga tumoral; seus níveis aumentam com a progressão ou recidiva da doença, diminuem em resposta ao tratamento e voltam ao normal com a remissão. Suas aplicações clínicas devem abranger o rastreamento de indivíduos assintomáticos, confirmar diagnóstico, estabelecer prognóstico, monitorar resposta ao tratamento e doença residual e detectar recidiva. Nenhum marcador tumoral até o momento apresenta todas essas características. Diferentes marcadores de tumor são encontrados em diferentes tipos de câncer, e os níveis de um mesmo marcador tumoral podem estar alterados em mais de um tipo de câncer, ou mesmo em algumas condições benignas ou relacionadas ao uso de certos medicamentos¹²⁻¹⁴. Sua utilização para rastreamento de pessoas assintomáticas não é um recurso factível nem eficaz, devido à baixa sensibilidade e especificidade em combinação com a baixa prevalência da maioria dos cânceres^{12,14}. A despeito disso, alguns marcadores tumorais são indicados por agências internacionais de controle do câncer para uso como ferramentas diagnósticas, devendo ser interpretadas junto com outros achados clínicos^{13,14}. Alguns marcadores, como CEA e PSA, foram incorporados ao sistema de estadiamento tumoral (TNM)¹⁵. Os marcadores tumorais mais utilizados atualmente são:

CA 15.3

CA 15.3 é uma glicoproteína de alto peso molecular, produzida por células epiteliais glandulares. É um dos produtos do gene MUC1¹⁶.

CA 15.3 raramente se encontra elevado em cancer de mama *in situ* ou em estágios precoces; elevação contínua se correlaciona com progressão tumoral¹⁷. CA 15.3 não é recomendado para uso diagnóstico¹⁶. CA15.3 e CEA são combinados para monitorar a progressão do câncer de mama^{16,18}. Há controvérsias quanto ao uso do CA 15.3 sozinho na vigilância de recidiva de câncer de mama¹⁹.

Níveis de CA 15.3 também podem estar aumentados em câncer de ovário, pulmão, colo uterino, hepatocarcinoma e linfomas²⁰.

CEA (Antígeno Carcinoembriogênico)

CEA é uma glicoproteína, membro da família das imunoglobulinas^{13,16}, identificado em 1965 a partir de extratos de tecidos do trato gastrointestinal²¹. É considerado inespecífico, seus níveis séricos podem estar aumentados tanto na presença de neoplasias (cancer de mama, pulmão

e trato gastrointestinal) quanto em condições como tabagismo, cirrose, gastrite, doença inflamatória intestinal, diverticulite¹³.

CEA não é usado no rastreamento nem diagnóstico do câncer colorretal, por sua inespecificidade para doença precoce; mas, em pacientes com diagnóstico confirmado da doença, é indicado para estadiamento e planejamento cirúrgico. Níveis séricos pré-operatórios superiores a 5 ng/ml estão associados a pior sobrevida e considerado como fator prognóstico. No período pós-operatório, elevação pode indicar doença metastática¹³. Estudos indicam medições regulares de CEA em conjunto com avaliação clínica e por imagem, após o tratamento cirúrgico de câncer colorretal para avaliar a resposta terapêutica¹⁹.

CEA fornece informações adicionais sobre a histologia do adenocarcinoma pulmonar²².

No período pré-operatório do cancer gástrico, ajuda a determinar o estágio tumoral, o risco de metástase peritoneal e fatores prognósticos (CEA encontra-se aumentado em pacientes com metástase hepática)²³.

CA 125

É uma glicoproteína de elevado peso molecular, também conhecido como MUC 16, produzida por células mesoteliais. Utilizado no manejo de pacientes com cancer de ovário²⁴. Os cânceres de mama, cólon e pulmão também podem expressar níveis elevados de CA 125¹³.

CA 125 fornece informações adicionais sobre o tipo histológico do adenocarcinoma pulmonar e câncer de pulmão de grandes células²². Pode indicar carcinomatose peritoneal quando a doença não é detectada em exames de imagem^{12,19}. Pode ser usado como indicador de mau prognóstico no câncer pulmonar²⁴.

CA 19.9

CA 19.9 é uma glicoproteína de superfície celular, com alto peso molecular, sendo também conhecido como antígeno de Lewis. Não é um marcador tecido-específico, podendo estar elevado nos cânceres de estômago, pulmão, cólon, mama e pâncreas. Pode gerar resultados falso-negativos para câncer de pâncreas avançado em alguns pacientes e falso-positivos para pancreatite, cirrose, colangite ou icterícia obstrutiva¹³.

Níveis séricos elevados no pré-operatório foram propostos como um marcador de pior prognóstico em pacientes com câncer colorretal²⁵. Concentração de CA 19.9 pós-quimioterapia pode indicar o prognóstico de pacientes com câncer colorretal metastático²⁶.

CA 19.9 é considerado impreciso como marcador diagnóstico no câncer de estômago. Porém, quando combinado CEA, auxilia no planejamento terapêutico do câncer gástrico avançado ²⁷.

PSA (Antígeno Prostático Específico)

É uma enzima secretada pelo epitélio da próstata, encontrada no sêmen, onde ajuda a liquefazer o líquido seminal. Apesar de ser relativamente específico, seus níveis podem estar elevados na presença de prostatite e hipertrofia prostática benigna ^{13,14}.

Seu uso diagnóstico tem limitações, sendo utilizado junto com biópsia guiada por ultrassom para confirmar o cancer de próstata. A combinação de níveis séricos de PSA, toque retal, biópsia e Score de Gleason é utilizada no estadiamento clínico da doença. PSA tem valor prognóstico em casos confirmados de câncer de próstata; nesse caso, quanto maiores os níveis de PSA, maior a probabilidade de doença metastática ^{13,14}.

Medir a fração livre de PSA e calcular sua razão (fPSA/PSA) pode ajudar no diagnóstico de doença oculta ¹².

Perspectivas futuras

Se os marcadores tumorais não são tecido-específicos, possuem baixas especificidade e sensibilidade, por que ainda são utilizados? A resposta não é única nem simples. Cada neoplasia é uma entidade única, com origens, mutações e subtipos diferentes. Não há dois tumores iguais, por isso, é altamente improvável encontrar um único marcador que esteja elevado em todos os tipos de cânceres. Isso sem levar em conta aspectos como as variações genéticas e a resposta imunológica, o microambiente tumoral e o meio ambiente de cada paciente.

Sempre houve restrição quanto ao emprego isolado de marcadores tumorais. Seus resultados devem ser interpretados com outros achados clínicos. A indicação ou contra-indicação de marcadores tumorais séricos em *guidelines* se devem em parte a conclusões discrepantes entre pesquisas. Mas, às vezes, é a única ferramenta disponível ao médico para avaliar a resposta do paciente ao tratamento. Atualmente, é difícil encontrar estudos concentrados em apenas um tipo de marcador tumoral; o uso de uma combinação ou painel de marcadores mostram melhores resultados.

Os avanços nas ferramentas diagnósticas na oncologia – marcadores imunohistoquímicos, avaliação da expressão gênica por reação em cadeia de polimerase (PCR), perfis

moleculares, proteômica, detecção de ploídias de DNA por citometria de fluxo, pesquisa de instabilidade de microssatélites, DNA/RNA circulantes, entre outros – não vão tornar os marcadores tumorais obsoletos. Marcadores tumorais séricos tem seu valor na oncologia clínica, pois são facilmente medidos com mínimo desconforto para o paciente, os resultados saem rápido, tem um custo relativamente baixo e ajuda a indicar a melhor estratégia de tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). O que é Câncer? Disponível em <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acessado em 16/03/2020.
2. Teixeira LA, Fonseca CO. De doença desconhecida a problema de saúde pública: o INCA e o controle do câncer no Brasil. Ministério da Saúde, 172 p., 2007.
3. Barnum KJ, O'Connell MJ. Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods Mol. Biol.*, 2014; 1170: 29-40.
4. Kastan MB, Bartek J. Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432; 2004: 316-23.
5. Levine MS, Holland AJ. The impact of mitotic errors on cell proliferation and tumorigenesis. *Genes Dev*, 2018; 32 (9-10): 620-38.
6. Alekseenko IV, Kuzmich AI, Pleshkan VV, Tyulkina DV, Zinovyeva MV, Kostina MB, Sverdlov ED. The Cause of Cancer Mutations: Improvable Bad Life or Inevitable Stochastic Replication Errors? *Molecular Biology*, 2016, Vol. 50, No. 6, pp. 799–811.
7. Squire JA, Whitmore GF, Phillips RA. Genetic basis of cancer. In: *The Basic Science of Oncology* (I.F. Tannock & R.P. Hill, ed.), pp.48-78, 3rd ed. New York: *McGraw-Hill*, 1998.
8. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144: 646-674.
9. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
10. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
11. Antunes RCP. Recomendações atuais na prevenção do câncer no Brasil. *Prática Hospitalar*, 25: 25-30, 2003.
12. Holdenrieder S, Pagliaro L, Morgenstern D, Dayyani F. Clinically Meaningful Use of Blood Tumor Markers in Oncology. *BioMed Research International*, 2016, Article ID 9795269.

13. Reiter MJ, Costello JE, Schwoppe RB, Lisanti CJ, Osswald MB. Review of Commonly Used Serum Tumor Markers and Their Relevance for Image Interpretation. *J Comput Assist Tomogr*, 2015; 39: 825-34.
14. Handy B. The Clinical Utility of Tumor Markers. *LABMEDICINE*, 2009, 40 (2): 99-103.
15. Union for International Cancer Control (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours 8th Edition. Eds.: James D. Brierley, Mary K. Gospodarowicz, Christian Wittekind. Wiley, 2017.
16. Fu Y, Li H. Assessing Clinical Significance of Serum CA15-3 and Carcinoembryonic Antigen (CEA) Levels in Breast Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*, 2016; 22: 3154-62.
17. Chu WG, Ryu DW. Clinical significance of serum CA15-3 as a prognostic parameter during follow-up periods in patients with breast cancer. *Ann Surg Treat Res*, 2016; 90 (2): 57-63.
18. Solétormos G, Nielsen D, Schiøler V, Mouridsen H, Dombernowsky P. Monitoring different stages of breast cancer using tumour markers CA 15-3, CEA and TPA. *European Journal of Cancer*, 2004; 40: 481-486.
19. Duffy MJ. Tumor Markers in Clinical Practice: A Review Focusing on Common Solid Cancers. *Med Princ Pract*, 2013; 22: 4-11.
20. Almeida JRC, Pedrosa NL, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Marcadores Tumorais: Revisão de Literatura. *Revista Brasileira de Cancerologia*, 2007; 53 (3): 305-16.
21. Gold P, Freedman SO. Specific Carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med*, 1965; 122 (3): 467-81.
22. Liu L, Teng J, Zhang L, Cong P, Yao Y, Sun G, Liu Z, Yu T, Liu M. The Combination of the Tumor Markers Suggests the Histological Diagnosis of Lung Cancer. *BioMed Research International*, 2017; Article ID 2013989, 9 pages.
23. Kotzev AI, Draganov PV. Carbohydrate Antigen 19-9, Carcinoembryonic Antigen, and Carbohydrate Antigen 72-4 in Gastric Cancer: Is the Old Band Still Playing? *Gastrointest Tumors*, 2018, 5 (1-2): 1-13.
24. Isaksson S, Jönsson P, Monsef N, Brunnström H, Bendahl PO, Jönsson M, Staaf J, Planck M. CA 19-9 and CA 125 as potential predictors of disease recurrence in resectable lung adenocarcinoma. *PLoS ONE*, 2017; 12 (10): e0186284.
25. Shin JK, Kim HC, Lee WY, Yun SH, Cho YB, Huh JW, Park YA, Chun H-K. High preoperative serum CA 19-9 levels can predict poor oncologic outcomes in colorectal cancer patients on propensity score analysis. *Ann Surg Treat Res*, 2019; 96 (3): 107-15.
26. Hashizume R, Kawahara H, Ogawa M, Suwa K, Eto K, Yanaga K. CA19-9 Concentration After First-line Chemotherapy Is Prognostic Predictor of Metastatic Colon Cancer. *In vivo*, 2019; 33: 2087-93.
27. Han ES, Lee HH, Lee JS, Song KY, Park CH, Jeon HM. At Which Stage of Gastric Cancer Progression Do Levels of Carcinoembryonic Antigen and Carbohydrate Antigen 19-9 Increase? Application in Advanced Gastric Cancer Treatment. *J Gastric Cancer*, 2014; 14 (2): 123-28.