

EVA GENÉSIA LUCAMBA ESTÊVÃO

ANÁLISES SANGUÍNEAS NA DETECÇÃO DE CANCRO

Orientadora: Professora Doutora Marisa Helena Fonseca Nicolai

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

EVA GENÉSIA LUCAMBA ESTÊVÃO

ANÁLISES SANGUÍNEAS NA DETECÇÃO DE CANCRO

Dissertação defendida em provas públicas na Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias no dia 27 de Janeiro de 2022, perante o júri nomeado pelo Despacho de Nomeação nº 365/2021 de 15 de Dezembro de 2021, com a seguinte composição:

Presidente:

Prof^o. Doutor Luís Monteiro Rodrigues

Arguente:

Prof^a. Doutora Maria Lídia Palma

Orientador:

Prof^a. Doutora Marisa Nicolai

Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias

Escola de Ciências e Tecnologias da Saúde

Lisboa

2021

“ELEVO os meus olhos para os montes: de onde me virá o socorro?

O meu socorro vem do Senhor, que fez o céu e a terra. Não deixará vacilar o teu pé: aquele que te guarda não tosquenejará. Eis que não tosquenejará nem dormirá o guarda de Israel. O Senhor é quem te guarda: o Senhor é a tua sombra à tua direita. O sol não te molestará de dia nem a lua de noite. O Senhor te guardará de todo o mal: ele guardará a tua alma. O Senhor guardará a tua entrada e a tua saída, desde agora e para sempre.”

Salmos 121

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a Deus por todos os milagres que operou na minha vida para que este dia chegasse. Foste o meu refúgio nas horas mais solitárias, acreditaste em mim quando mais ninguém acreditou, hoje eu sei que és o Deus do impossível.

Ao meu querido pai, por todo o sacrifício que fizeste para que este dia chegasse e por me teres dado um dos melhores presentes que um pai pode dar a um filho que é a habilidade de sonhar.

À minha mãe, por todas as horas que dobraste os teus joelhos a orar por mim, pelo teu apoio constante por teres vivido as minhas alegrias e tristezas como fossem tuas.

Aos meus irmãos, Haniela e Genesis, pelo vosso amor e carinho, nunca se esqueçam de lutar sempre pelos vossos sonhos.

À minha Neiza, obrigada pelo teu apoio, foste e és a amiga de todos os segundos.

À minha prima Zinha, obrigada por me acompanhares durante esta jornada, obrigada pela tua paciência e pelos conselhos sábios que me ajudaram nas situações mais difíceis.

Às minhas colegas de curso que se tornaram minhas amigas, Esraa, Eunice e Joana, obrigada por todo o vosso apoio.

À minha orientadora professora doutora Marisa Nicolai, muito obrigada por toda a dedicação que teve neste projeto, por me ter ajudado não só na dissertação, mas durante o meu percurso académico.

Para terminar gostaria de agradecer à minha avó Eva Estêvão, obrigada avó por todo o teu amor e apoio. Não foste a tempo de ver esta conquista, mas sei que se estivesses aqui estarias muito orgulhosa.

Resumo

O cancro é uma das principais causas de morte em todo o mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020. A mortalidade por cancro pode ser reduzida com diagnóstico e tratamento precoce. Apesar de ao longo dos anos ter havido avanços no tratamento de tumores, existe uma grande necessidade para a inovação de exames de diagnósticos. Neste contexto, a realização de análises sanguíneas, permite a identificação de biomarcadores tumorais. Os biomarcadores tumorais têm a grande vantagem de serem quantificados de uma maneira não invasiva, isto porque podem ser medidos em fluidos corporais tais como urina, sangue e fezes. Apesar de muitas vantagens, estas biomoléculas têm várias desvantagens como testes de diagnóstico. Em particular, a pouca sensibilidade e especificidade, daí ser necessários outros exames para complementar o diagnóstico.

Esta tese de mestrado é uma revisão bibliográfica que vai abordar os principais marcadores tumorais utilizados na prática clínica nomeadamente o antígeno carcino-embrionário, antígeno específico da próstata e a alfafetoproteína que permite a deteção dos cancros que apresentam uma elevada morbilidade a nível mundial.

Palavras-chave: cancro; análise sanguíneas; marcadores tumorais; antígeno carcino-embrionário, antígeno específico da próstata e a alfafetoproteína.

Abstract

Cancer is a leading cause of death worldwide, accounting for nearly 10 million deaths in 2020. Cancer mortality can be reduced with early diagnosis and treatment. Although over the years there have been advances in the treatment of tumors, there is a great need for innovative diagnostic tests. In this context, the performance of blood analysis allows the identification of tumor biomarkers. Tumor biomarkers have a great advantage that many can be quantified in a non-invasive way, because they can be measured in body fluids such as urine and blood and feces. Despite these advantages, these biomolecules have disadvantages like the tests of diagnosis. In particular, the lack of sensitivity and specificity, hence the need for other exams to complement the diagnosis.

This master's thesis is a literature review that will address the main markers used in clinical practice, namely the carcino-embryonic antigen, prostate-specific antigen and the Alpha-fetoprotein that allows the detection of cancers that present a high morbidity worldwide.

Keywords: cancer; blood analysis; tumor markers; carcinoembryonic antigen, prostate specific antigen and alpha-fetoprotein.

Lista de abreviaturas e acrónimos

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase
APC/C	Complexo promotor de anáfase/ciclossoma
ASCO	Sociedade Americana de Oncologia Clínica
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BRAF	V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
BRCA1	Breast cancer 1
BRCA2	Breast cancer 2
CA 15-3	Cancer antigen 15-3
CA 27-29	Cancer antigen 27-29
CBP	Colangite Biliar Primária
CCR	Cancro Colorretal
CCRm	Cancro Colorretal Metastizado
CDKs	Quinases dependentes de ciclinas
CEA	Antigénio Carcino-Embrionário
CHC	Carcinoma Hepatocelular
CP	Cancro da Próstata
CTC	Circulating Tumor Cell
dMMR	Mismatch Repair Deficient
DCP	Des-gamma-carboxy prothrombin
DI	Doenças infecciosas
DNI	Doenças não infecciosas
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DNC	Doenças não comunicáveis
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica
EBV	Vírus Epstein-Barr
EGTM	Grupo Europeu de Marcadores Tumorais
ESR1	Estrogen Receptor 1
g	Grama

HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
HBV	Vírus da Hepatite B
HCB	Vírus da Hepatite C
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter Pylori</i>
HOTAIR	<i>Hox transcript antisense RNA</i>
HPV	Vírus do Papiloma Humano
KRAS	Kirsten rat sarcoma virus
KSVH	Herpesvírus Humano 8
HTLV-1	Vírus T- Linfotrópico Humano Tipo 1
MPF	Fator de promoção de maturação
MSI	Microsatellite instability
ng/mL	Nanogramas por mililitros
NRAS	Neuroblastoma-RAS
OMS	Organização Mundial da Saúde
OMS Europa	Organização Mundial da Saúde Europa
%	Porcentagem
PCA3	The prostate cancer antigen 3
PD-L1	Programmed death-ligand 1
PSA	Antígeno específico da próstata
PSAd	Densidade do antígeno específico da próstata
PSADt	Tempo de duplicação do PSA
PSAv	Velocidade do PSA
RAS	RAt Sarcoma vírus
ROS1	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
SARS-Cov-2	Síndrome Respiratória Aguda Grave - Coronavírus - 2
TAC	Tomografia Axial Computorizada
TNM	<i>Tumor, Nodes, Metastases</i>
UICC	The Union for International Cancer Control
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
uPA/uPAR	Urokinase Plasminogen Activator (uPA)/uPA Receptor (uPAR) System
UV	Radiação Ultravioleta

Índice Geral

Índice de Tabelas	X
Índice de Figuras	XI
1. Introdução.....	1
1.1. Unidade Básica dos Organismos Vivos	2
1.2. Doença.....	3
1.3. Causas de morte no Mundo.....	4
1.4. Cancro.....	5
1.4.1. Causas	6
1.4.1.1. Mutações em Genes Específicos.....	6
1.4.1.2. Estilo de vida	6
1.4.1.3. Infeções	7
1.4.1.3.1. Infeções Virais	7
1.4.1.3.2. Infeções Bacterianas.....	8
1.4.1.3.3. Infeções Parasitárias.....	8
1.4.1.4. Exposição ambiental	9
1.4.1.4.1. Carcinógenos Físicos.....	9
1.4.1.4.2. Carcinogénicos Químicos.....	9
1.4.2. Epidemiologia	9
1.4.3. Diagnóstico	10
1.4.3.1. Estadio.....	11
1.4.3.1.1. Sistema TNM	11

1.4.3.1.2. Classificação dos estadios	12
1.4.3.2. Grau de diferenciação.....	12
1.4.3.3. Diagnóstico precoce	13
1.4.3.4. Impacto da Pandemia	13
2. Métodos	14
2.1. Biomarcadores	17
2.1.1. Definição.....	17
2.1.2 Classificação	17
2.1.2.1. Biomarcadores de Diagnóstico	17
2.1.2.2. Biomarcadores de Prognóstico	17
2.1.2.3. Biomarcador Preditivo.....	18
2.1.2.4. Biomarcador de Monitorização.....	18
2.1.2.5. Biomarcadores Toxicológicos	18
2.1.2.5.1. Biomarcadores de efeito ou resposta.....	18
2.1.2.5.2. Biomarcadores de suscetibilidade.....	19
2.1.2.5.3. Biomarcadores de exposição	19
2.2. Biomarcadores Tumoriais.....	19
2.2.1. Marcadores Tumoriais Séricos	20
2.2.1.1 Antígeno Carcino-Embrionário	20
2.2.1.1.1. Informação Clínica.....	20
2.2.1.1.2. Aplicação Clínica	20
2.2.1.1.3. Valores de Referência.....	21

2.2.1.1.4. Interpretação dos Resultados	21
2.2.1.2. Antígeno Específico da Próstata	22
2.2.1.2.1. Informação Clínica	22
2.2.1.2.2. Aplicação Clínica	23
2.2.1.2.3. Valores de Referência	24
2.2.1.2.4. Interpretação dos Resultados	25
2.2.1.3. Alfafetoproteína	26
2.2.1.3.1. Informação Clínica	26
2.2.1.3.2. Aplicação Clínica	27
2.2.1.3.3. Valores de Referência	27
2.2.1.3.4. Interpretação dos resultados.....	28
2.2.1.4. Outros Marcadores Tumorais	28
2.3. Deteção de Biomarcadores	32
2.3.1. Dispositivos médicos de diagnóstico <i>in vitro</i>	32
3. Resultados e Discussão	36
4. Conclusão	43
5. Bibliografia.....	46

Índice de Tabelas

Tabela 1 - Relação entre infeções virais associadas a diferentes tipos de cancro.....	8
Tabela 2 - Classificação e descrição do Sistema TNM.....	11
Tabela 3 - Guidelines do uso do PSA.....	23
Tabela 4 - Relação entre a variação dos níveis de PSA e o risco de CP.....	24
Tabela 5 - Marcadores tumorais do cancro colorretal	28
Tabela 6 - Marcadores tumorais do cancro da próstata.....	30
Tabela 7 - Marcadores tumorais do cancro do fígado.	30
Tabela 8 - Marcadores tumorais do cancro da mama.	32
Tabela 9 - Marcadores tumorais do cancro do pulmão de células não pequenas.....	33
Tabela 10 - Dispositivos médicos de diagnóstico <i>in vitro</i> e testes de diagnóstico.....	34

Índice de Figuras

Figura 1: As dez principais causas de morte no mundo no ano 2020.....	5
Figura 2: (A). Novos Casos diagnosticados no mundo no ano de 2020, homens e todas as idades. (B) Novos casos diagnosticados no mundo no ano de 2020, mulheres e todas as idades.....	10
Figura 3: Algoritmo clínico para a prescrição e determinação do PSA	24
Figura 4: (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro colorretal. (B) Amostras utilizadas no cancro colorretal.....	37
Figura 5: (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.....	37
Figura 6: (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.....	38
Figura 7: (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da mama. (B) Amostras utilizadas no cancro da mama.....	38
Figura 8: (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro do pulmão de células não pequenas mama. (B) Amostras utilizadas no cancro do pulmão de células não pequenas.....	39
Figura 9: Dispositivos médicos e testes aprovados pela FDA.....	39

1. Introdução

1.1. Unidade Básica dos Organismos Vivos

As células são a unidade básica de estrutura e função de todos os seres vivos. A nível estrutural estão divididas em procariotas e eucariotas.

As células eucariotas podem ser organismos unicelulares ou multicelulares que na sua constituição possuem um núcleo, distinguindo-se das procariotas onde, nestes organismos unicelulares, não se observa um núcleo definido. Os núcleos abrigam o ácido desoxirribonucleico (DNA) que têm como função a regulação de reações químicas e o armazenamento de informações genéticas. O DNA encontra-se geralmente estruturado na forma de cromatina, juntamente com histonas, durante o período de interfase, e organiza-se na forma de cromossomas nas restantes fases do ciclo celular (Banani et al., 2017).

O ciclo celular é o conjunto de fases que uma célula passa com o propósito de se duplicar, dando origem a duas células novas idênticas. Em células eucarióticas, este ciclo encontra-se dividido em três fases, a Interfase, que engloba as fases G_1 , S, e G_2 , seguido da fase mitótica (Prófase, Metáfase, Anáfase e Telófase) e Citocinese (McIntosh, 2016). A Interfase é integrada pela fase G_1 e é nesta etapa que ocorre o crescimento celular e a produção de componentes moleculares necessários para a divisão celular. A fase G_0 , que é uma etapa estável em que as células estão num estado quiescente e mantêm um tamanho constante, as células podem permanecer em G_0 infinitamente ou voltar a entrar na fase G_1 e assim retomar o ciclo (McIntosh, 2016). A fase S é responsável pela duplicação de DNA e centróssomas e a Fase G_2 , em que ocorre a síntese de proteínas e organelos, termina com o início da Mitose (McIntosh, 2016). A Prófase é a primeira etapa da Mitose, nesta fase a cromatina condensa-se gradualmente em cromossomas bem definidos e dá-se formação do fuso mitótico (McIntosh, 2016); Na Prometáfase ocorre a desintegração do invólucro nuclear e os centróssomas movem-se para os pólos opostos da célula (McIntosh, 2016); Na Metáfase, os cromossomas são alinhados no centro do fuso, formando a placa equatorial (McIntosh, 2016). Na Anáfase, ocorre a quebra da ligação entre os dois cromatídeos irmãos, que se

separam e migram para polos opostos do fuso (McIntosh, 2016); A mitose termina com a Telófase, que é marcada pela chegada dos cromossomas aos pólos do fuso (McIntosh, 2016).

Os principais mecanismos de regulação no ciclo celular utilizados pela célula são: G_1 checkpoint na transição G_1/S , G_2 checkpoint na transição G_2 / M e Spindle Checkpoint na transição de Metáfase para Anáfase, o Complexo ciclinas - quinases dependentes de ciclinas (CDKs), Fator de promoção de maturação (MPF), e o Complexo promotor de anáfase/ciclossoma (APC/C) e a proteína P53 (Feifei & Fuxin, 2019).

A regulação do ciclo celular é de extrema importância, uma vez que algum erro nesse processo pode levar à apoptose ou até mesmo a neoplasias malignas. Por esse motivo, os mecanismos que controlam a divisão celular e reparam os danos no material genético, nas células eucariotas são de grande relevância.

1.2. Doença

“Uma doença é uma condição particular anormal que afeta negativamente a estrutura e a função de parte ou de todo um organismo. Frequentemente são associadas a sintomas e sinais específicos (Myers, 2017)”.

De um modo geral, as doenças podem ser classificadas como doenças não infecciosas (DNI) e doenças infecciosas (DI).

1. Doenças não infecciosas: são doenças crónicas, de longa duração e resultam de uma combinação de fatores genéticos, fisiológicos, ambientais e comportamentais. Exemplos de DNI são doenças cardiovasculares, alguns tipos de cancros, doenças respiratórias crónicas e diabetes (WHO, 2021).
2. Doenças infecciosas: são transmissíveis entre pessoas ou entre pessoas e animais e são causadas por microrganismos, nomeadamente bactérias, parasitas, vírus e fungos (County, 2021).

As DNI podem, em alguns casos, ocorrer devido a um defeito de um único gene ou conjunto de genes (Sanjuán, 2016). De acordo com o grau de mutação do gene, as doenças podem ser categorizadas em:

1. Doenças cromossómicas: ocorrem quando todo o cromossoma, ou um grande segmento de um cromossoma, está ausente, duplicado ou alterado. A síndrome de Down é um exemplo de uma anomalia cromossómica. Nesta doença ocorre um erro na divisão celular, que resulta em uma cópia extra (ou cópia parcial) do cromossoma 21 (Malegiannaki et al., 2019)
2. Doenças monogénicas: são doenças genéticas hereditárias, resultantes da mutação de um único gene, e como consequência deixa de funcionar. Um exemplo de doença monogénica é a anemia falciforme.
3. Doenças multifatoriais: têm por base causas genéticas e/ou ambientais. O cancro é um exemplo de uma doença multifatorial.
4. Doenças mitocondriais: são um conjunto de doenças raras causadas por mutações no DNA não cromossómico localizado dentro da mitocôndria. Esses distúrbios podem afetar qualquer parte do corpo, incluindo o cérebro e os músculos.

1.3. Causas de morte no Mundo

As doenças cardíacas continuam sendo a principal causa de morte a nível mundial, por duas décadas consecutivas. O número de mortes aumentou em mais de 2 milhões desde 2000, para quase 9 milhões em 2019 (WHO, 2020).

O acidente vascular cerebral (AVC) e a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC) são a segunda e a terceira causas de mortes, responsáveis por aproximadamente 11% e 6 % do total de mortes, respetivamente (WHO, 2020).

As infeções respiratórias inferiores são as DI mais mortais do mundo e foram classificadas como a quarta causa de mortes (WHO, 2020).

As condições neonatais estão classificadas em quinto lugar, tendo sido a causa de morte de 2 milhões de recém-nascidos e crianças em 2019. Contudo, provocaram a morte de pelo menos 1,2 milhão relativamente ao ano 2000 (WHO, 2020).

As mortes por cancro da traqueia, brônquios e pulmão aumentaram de 1,2 para 1,8 milhão e atualmente posicionam-se em sexto lugar, no que concerne às principais causas de morte (WHO, 2020).

A doença de Alzheimer e outras formas de demência foram classificadas como a 7ª causa de morte. As doenças diarreicas foram a 8ª causa de morte, com um declínio 2,6 milhões em 2000, para 1,5 milhões em 2019 (WHO, 2020).

A diabetes entrou em 2019, pela primeira vez, no top 10 entre as principais causas de morte no mundo, sendo a nona causa de morte e as doenças renais o 10º motivo de morte (Figura 1).

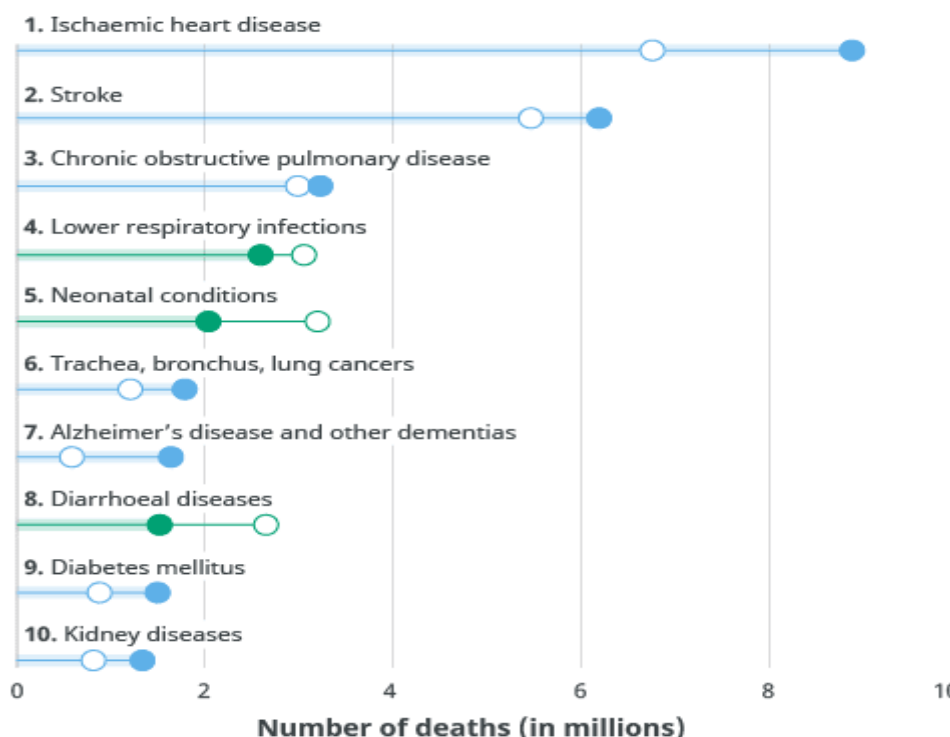


Figura 1 . As dez principais causas de morte no mundo no ano 2020.

1.4. Cancro

O cancro desenvolve-se através da acumulação e seleção de sucessivas alterações genéticas e epigenéticas, o que permite que as células cancerígenas possam sobreviver, replicar e escapar ao controle homeostático e mecanismos celulares como a apoptose (Graham, 2017). A desregulação da divisão celular neste tipo de células origina uma massa anormal que se designa por tumor. Os tumores podem ser classificados como benignos ou malignos. Os tumores benignos têm uma taxa de crescimento mais lenta e não tem a capacidade de invadir outros órgãos nem de criar metástases, ao contrário dos malignos que tem um crescimento descontrolados, para além da capacidade de invadir e destruir tecidos adjacentes e de proliferar para outras zonas do corpo (Coussy et al., 2018).

1.4.1. Causas

O cancro pode ser classificado como uma doença genética devido a mutações que ocorrem em genes que são responsáveis pela regulação do ciclo celular, mas muitos cancros são influenciados por fatores externos que aumentam o risco de desenvolver a doença, como por exemplo o tabagismo, radiações, infeções virais e bacterianas, carcinogénicos e obesidade.

1.4.1.1. Mutações em Genes Específicos

As mutações em proto-oncogenes, genes supressores de tumores e genes de reparação do DNA, elevam a probabilidade de desenvolvimento de cancro (Graham, 2017). Os proto-oncogenes em células normais são responsáveis pela regulação na divisão celular, proliferação e morte celular programada (apoptose), contudo, quando estes genes sofrem mutações passam a designar-se oncogenes. Os oncogenes codificam as proteínas RAS (derivado do inglês: rat sarcoma virus) que são GTPases que regulam inúmeros processos relacionados com o crescimento e o comportamento celular. Mutações pontuais na proteína RAS causa um aumento da proliferação e sobrevivência celular, diminuição da apoptose e

metástases (Ian, Fiona, & James, 2020). Os genes supressores de tumores são importantes, pois têm a função de suprimir o crescimento das células e a divisão celular de forma a evitar o câncer. O gene supressor tumoral TP53, foi o primeiro desta classe a ser identificado e apresenta mutações em cerca de metade dos tumores em humanos. O gene P53 tem sido descrito como "o guardião genoma", referindo-se ao seu papel no controle do ciclo celular, apoptose, inibição da angiogénese e redução do stress oxidativo celular (Liui et al, 2019).

1.4.1.2. Estilo de vida

O World Cancer Research Fund estima que pelo menos 18 % de todos os cânceros diagnosticados nos Estados Unidos estão relacionados com fatores como gordura corporal, sedentarismo, consumo de álcool e/ou má nutrição (American Cancer Society, 2018).

1.4.1.3. Infecções

Em todo o mundo, as infeções estão associadas a cerca de 15 % a 20 % dos cânceros. Esta percentagem é ainda maior nos países em desenvolvimento (American Cancer Society, 2020).

1.4.1.3.1. Infecções Virais

O vírus do papiloma humano (HPV) é responsável pelo cancro do colo do útero. O vírus Epstein–Barr (EBV) aumenta o risco de cancro nasofaríngeo, linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin e cancro do estômago. O vírus da hepatite B (HBV) e da hepatite C (HCV), aumenta significativamente as hipóteses de desenvolver cancro hepático. O vírus da imunodeficiência adquirida (HIV) está associado a vários tipos de cancro nomeadamente sarcoma de Kaposi, cancro do colo do útero, linfoma não-Hodgkin, cancro do reto, cancro do pulmão, cancro da boca e da laringe, alguns tipos de cancro da pele e cancro do fígado. O herpes vírus humano 8 (KSVH) está associado ao sarcoma de Kaposi e a linfomas raros. O vírus T-linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) foi associado a leucemia-linfoma/célula T adulta (ATL) (American Cancer Society, 2020). Na Tabela 1 encontram-se exemplificados os vírus

que são responsáveis pela desregulação do ciclo celular que resulta no aparecimento de tumores.

Tabela 1 – Relação entre infeções virais associadas a diferentes tipos de cancro (American Cancer Society, 2020).

Vírus	Cancro Originado
Papilomavírus Humano	Cancro do Colo do Útero
Vírus Epstein-Barr	Cancro Nasofaríngeo Linfoma de Burkett Linfoma de Hodgkin Cancro Hepático
Hepatite B Hepatite C	Cancro Hepático
HIV	Sarcoma de Kaposi Cancro do Colo do Útero Linfoma Não Hodgkin Cancro do Reto Cancro do Pulmão Cancro da Boca e da Laringe Cancro da Pele Cancro do Fígado
Herpesvírus Humano 8	Sarcoma de Kaposi Linfomas

1.4.1.3.2. Infeções Bacterianas

A *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) é uma bactéria que coloniza a mucosa gástrica humana. A infeção por *H. pylori* é responsável pela maior parte das infeções em todo o mundo e aumenta o risco de desenvolver úlceras duodenais, gástricas e cancro do estômago (Amieva & Jr, 2016).

1.4.1.3.3. Infeções Parasitárias

Os parasitas *Opisthorchis viverrini* e *Clonorchis sinensis* vivem no fígado humano e estão associados ao cancro da via biliar. O parasita *Schistosoma haematobium* é um parasita encontrado na água de alguns países do Médio Oriente, África e Ásia, tendo as infeções por este parasita sido associadas ao cancro da bexiga (American Cancer Society, 2020).

1.4.1.4. Exposição ambiental

1.4.1.4.1. Carcinogénicos Físicos

Segundo o National Toxicology Program (2016), a radiação solar, a exposição a lâmpadas ou espreguiçadeiras solares, a radiação ultravioleta (UV), incluindo a UVA, UVB, UVC são carcinogénicas para os seres humanos. Estas radiações são responsáveis pela maioria dos diferentes tipos de cancro da pele.

1.4.1.4.2. Carcinogénicos Químicos

O Departamento de Saúde e Serviços Humanos, dos Estados Unidos, divulgou o relatório sobre carcinógenos químicos. Este relatório é de consulta pública e inclui atualmente 248 carcinogénicos, substâncias ou misturas que são responsáveis ou encontram-se relacionados com o aparecimento de cancro em humanos (National Toxicology Program, 2016). Exemplos de tipos de substâncias são o amianto, exposição à fumaça ambiental do tabaco, aflatoxinas e arsénio.

1.4.2. Epidemiologia

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que as doenças cancerígenas sejam das principais causas de morte no mundo e responsáveis por 10 milhões de mortes segundo as estimativas realizadas em 2020 (IARC, 2020). Os cânceros que apresentam uma maior morbilidade a nível mundial são o cancro do pulmão (18 % do total de mortes por cancro), seguido do cancro colorretal (9,4 %), cancro do fígado (8,3 %), cancro do estômago (7,7 %) e cancro da mama (6,9 %) (IARC, 2020).

Entre os mais diagnosticados está o cancro da mama (11,7% do total de novos casos), seguido do cancro de pulmão (11,4%), cancro colorretal (10,0%), cancro da próstata (7,3%) e cancro do estômago (5,6%) (IARC, 2020). Dentro desses casos diagnosticados, 10 milhões de casos foram em homens e 9 milhões de casos em mulheres. Os cânceros mais comuns em

todo o mundo, para ambos os sexos, encontram-se diferenciados na figura que se segue (Figura 2).

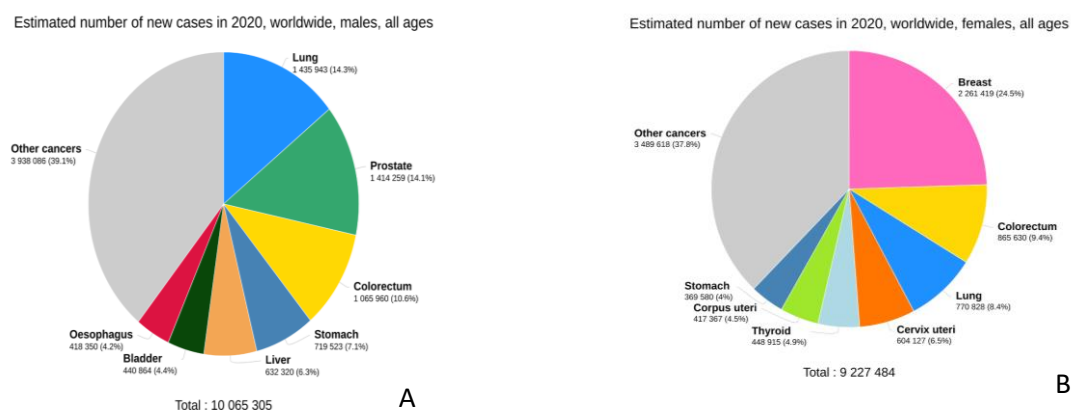


Figura 2. (A). Novos Casos diagnosticados no mundo no ano de 2020, homens e todas as idades. (B) Novos casos diagnosticados no mundo no ano de 2020, mulheres e todas as idades.

Segundo os dados da Globocan - Observatório Global de Cancro, Portugal registou 60 467 novos casos e 30 168 mortes. O cancro do pulmão é o tipo de cancro com maior morbilidade (15,9 % do total de mortes por cancro), seguido do cancro do colorretal (9,9 %), cancro do estômago (7,7 %), cancro da próstata (6,4 %), cancro da mama (6,2 %), cancro do pâncreas (5,9 %) e o cancro do fígado (5,0 %). Entre os mais diagnosticados está o cancro colorretal (17,4 % do total de novos casos), seguido do cancro mama (11,6 %), cancro da próstata (11,2 %), cancro do pulmão (9 %) e cancro do estômago (4,9 %) (IARC, 2021).

1.4.3. Diagnóstico

O diagnóstico do cancro recorre a vários e diferentes exames, entre eles testes laboratoriais e imagiológicos. O clínico com o auxílio destes exames consegue verificar o estadio em que o cancro se encontra e otimizar a terapêutica farmacológica. Entre os exames mais recorrentes na prática clínica encontram-se a biópsia, ressonância magnética, TAC (Tomografia axial computadorizada), endoscopia, colonoscopia e análises bioquímicas para a deteção de moléculas específicas para cada tipo de cancro (MSD, 2020).

1.4.3.1. Estadio

O estadio é um sistema médico de classificação dos tumores, consoante a extensão e disseminação do mesmo pelo organismo. Após a confirmação do diagnóstico, é necessário estabelecer em que estadio, de evolução o cancro se encontra. No caso de se estender para além do órgão ou tecido que o originou, denomina-se “cancro metastático”. O cancro metastático é a principal causa de mortalidade e morbilidade em doentes oncológicos. É responsável pela disseminação de células cancerosas de uma lesão primária para outros órgãos, esta disseminação envolve uma variedade de mecanismos celulares (Suhail et al., 2019).

1.4.3.1.1. Sistema internacional de classificação de tumores malignos (TNM)

A União para Controlo Internacional de Cancro (UICC) cria o sistema de TNM (do inglês, *tumor, nodes, and metastases*). O estadio do cancro refere-se ao tamanho, extensão do tumor primitivo e se as células cancerígenas se espalharam ou não pelo corpo (**tabela 2**). Esta classificação possibilita aos profissionais de saúde a uniformização do registo e determina a decisão sobre que abordagem terapêutica optar. O T indica o tamanho do tumor e a sua disseminação aos tecidos adjacentes, N refere-se à disseminação do tumor para gânglios linfáticos e o M permite identificar a presença de metástases. (Bertero et al., 2017).

Tabela 2 – Classificação e descrição do Sistema TNM (Bertero et al., 2017).

Classificação	Descrição
TX	Não é possível fazer uma avaliação
T0	Indica que não há evidência de tumor primário
Tis	Carcinoma in situ
T1, T2, T3, T4	Avalia o tamanho do tumor
NX	Não é possível fazer uma avaliação se existe envolvimento dos nódulos
N0	Falta de evidência de disseminação nos gânglios linfáticos
N1, N2, N3, N4	Indica propagação nodal, com uma propagação progressivamente distal estrde N1 a N4.
MX	Não é possível fazer uma avaliação da presença de metástases
M0	Ausência de Metástases
M1	Presença de metástases

1.4.3.1.2. Classificação dos Estádios

O cancro também pode ser classificado em estádios, nomeadamente em função do seu crescimento e extensão:

- **Estadio 0:** descreve o carcinoma “in situ”, isto é, células anormais encontradas apenas num local restrito. Esta célula cancerígena posteriormente tem capacidade de invadir outros tecidos.
- **Estadio I:** o cancro é pequeno e localizado a uma determinada área, que não chegou a invadir nódulos linfáticos e outras partes do corpo.
- **Estadio II e III:** os tumores invadiram os tecidos ao redor e/ ou atingiram os nódulos linfáticos.
- **Estadio IV:** estadio mais crítico, caracterizado por cancro metastático. Neste estadio o tumor propagou-se a outras partes do corpo distantes do tumor primário (MSD, 2020).

1.4.3.2. Grau de diferenciação

O grau de diferenciação de um tumor é a sua caracterização diferencial baseada no aspeto irregular das células e tecidos tumorais observados ao microscópio em comparação com células saudáveis. Os cancros quando classificados no estadio 0 ou 1 designam-se por diferenciados. Estes são organizados, aparentam-se com os tecidos normais, têm um crescimento mais lento e fraca capacidade para a metastização. À medida que os cancros apresentam estádios mais avançados perdem a sua capacidade de diferenciação. Os cancros com pouca diferenciação apresentam células tumorais diferentes das células normais e têm grande capacidade de metastização (NCI, 2013).

1.4.3.3. Diagnóstico precoce

A deteção do cancro num estadio inicial aumenta a taxa de sobrevivência e qualidade de vida no doente oncológico. De acordo com os dados do Instituto Nacional de Estatística de Inglaterra, 57% dos doentes com cancro do pulmão sobrevivem cinco ou mais anos, quando diagnosticados em estadio I, em comparação com apenas 3% dos doentes diagnosticados no estágio IV. No cancro colorretal (CCR), a taxa de sobrevivência a cinco anos em estadio I é aproximadamente de 90%, mas apenas 5 a 15 % quando diagnosticados no estadio IV (Faria et al., 2018). Apesar dos programas de rastreio e técnicas de diagnóstico mais evoluídas, apenas 54% dos pacientes tiveram o seu cancro detetado no estágio I ou II, no ano 2018. A deteção do cancro no estadio mais avançado é uma realidade que continua a ser verificada em vários países do mundo (Moffat et al., 2020).

1.4.3.4. Impacto da Pandemia

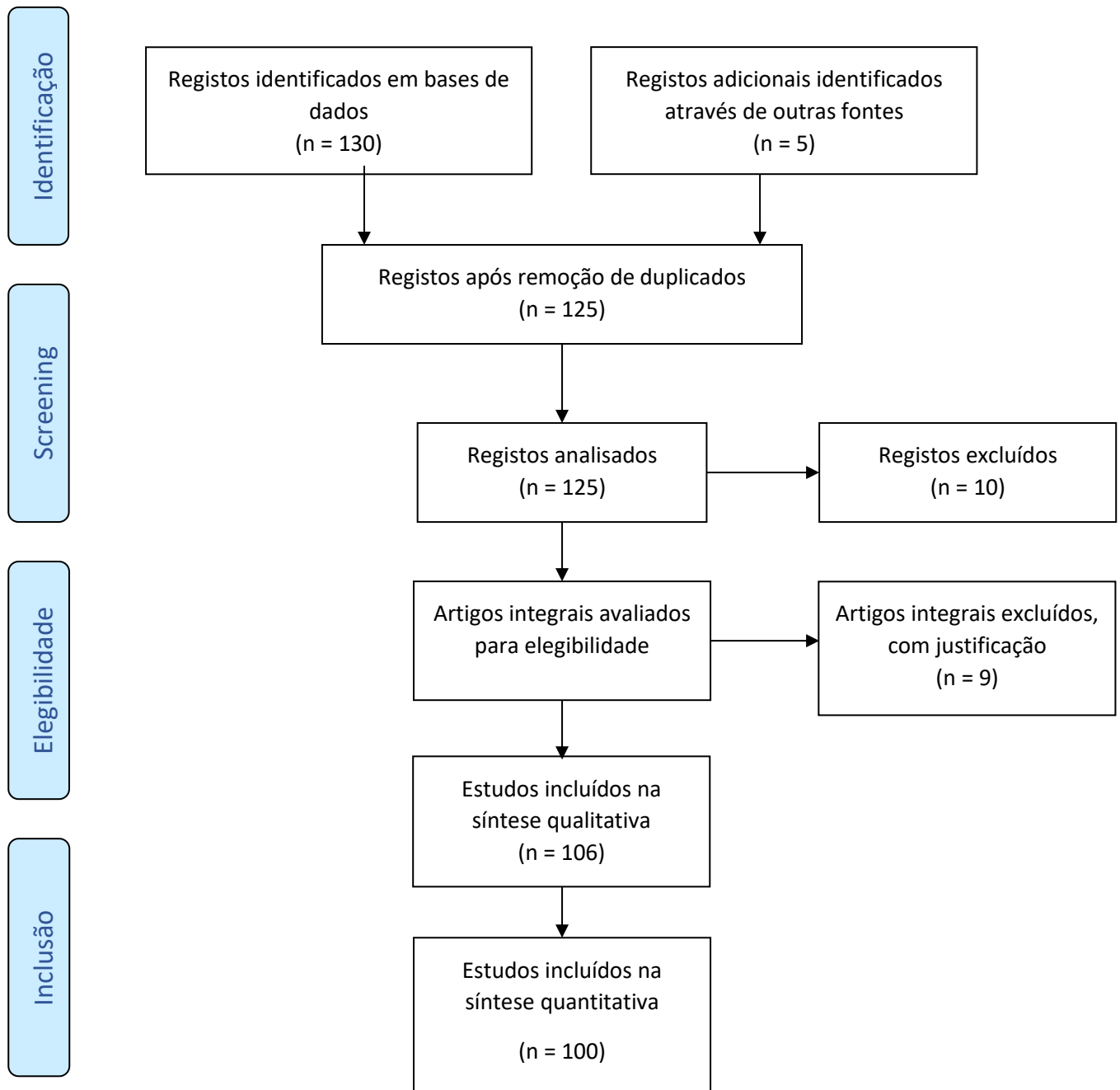
Segundo a OMS Europa, em 53 países da região incluindo alguns países da Ásia Central, um em cada três países interrompeu parcial ou totalmente os seus serviços oncológicos por causa da mobilização contra a pandemia. Na Holanda e Bélgica, durante o primeiro confinamento, na primavera de 2020, o número de diagnósticos caiu de 30 % a 40% e no Quirguistão caiu 90 %, em abril de 2020. A OMS prevê que o atraso no diagnóstico e tratamento no Reino Unido leve a um aumento de 15 % de mortes por cancro colorretal e 9 % devido ao cancro da mama (WHO Europe, 2021). Segundo os dados do Registo Oncológico Nacional, em 2018, Portugal registou um aumento de 52 mil novos casos de cancro e estima-se que o número de diagnósticos diminuiu 60 % a 80 % durante o ano de 2020.

Esta tese de mestrado é uma revisão bibliográfica que pretende descrever os principais marcadores tumorais séricos preferencialmente utilizados na prática clínica nomeadamente o Antígeno específico da próstata, antígeno carcino-embrionário e a alfafetoproteína. Na secção que se segue será descrita a metodologia usada.

2. Métodos

As revisões sistemáticas e meta-análises permitem a planificação e documentação de métodos de revisão, atuam como proteção contra a tomada de decisões arbitrárias durante a realização de revisões, possibilitam avaliação seletiva e podem, em algumas circunstâncias, reduzir a duplicação de informações. Cada vez mais, existe a questão de duplicações excessivas de revisões sobre os mesmos temas ou temas semelhantes, para corrigir este problema foram lançadas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses), contendo itens considerados essenciais para uma revisão sistemática ou de meta-análise (Shamseer et al., 2015). O PRISMA concentra-se principalmente na comunicação de revisões que avaliam os efeitos das intervenções, mas também pode ser utilizado como base para a comunicação de revisões sistemáticas com objetivos que não a avaliação de intervenções (por exemplo, avaliação de etiologia, prevalência, diagnóstico ou prognóstico).

A pesquisa da presente revisão bibliográfica foi baseada integralmente em dados de produção científicos, sendo a Pubmed e instituições governamentais, como a Organização Mundial de Saúde (OMS), as principais bases de dados usadas. A seleção das referências bibliográficas teve como critérios a relevância, fonte e data, maioritariamente entre os últimos 5 anos (2016-2021). Não houve restrição de idiomas, contudo os artigos utilizados foram maioritariamente de língua inglesa. Após a leitura dos artigos apenas os de maior relevância e de fonte fidedigna foram selecionados, o que culminou numa pesquisa mais específica de acordo a cada tema a abordar. O diagrama de fluxo que se segue está construído seguindo os critérios PRISMA, as palavras-chave usadas para a pesquisa foram: Cells, disease, causes of death, world health organization, cancer, causes, epidemiological, biomarkers, tumor markers, CEA, PSA, AFP, samples, Kits, medical devices, e FDA.

**PRISMA Diagrama de Fluxo**

No final do trabalho incluiu-se 100 referências bibliográficas.

2.1. Biomarcadores

2.1.1. Definição

Um biomarcador é uma substância que indica a presença de material biológico ou fisiológico e que se emprega para o diagnóstico de uma doença (Aronson & Ferner, 2017). Os biomarcadores são identificados e quantificados recorrendo a análises sanguíneas, fezes, urina, tecido tumoral e fluidos corporais. Na medicina tem uma grande utilidade, uma vez que permitem detetar e diagnosticar patologias, otimizar o tratamento para o doente, obter informação relativamente ao prognóstico e a monitorização da resposta à terapêutica farmacológica (Califf, 2018).

Em medicina, o biomarcador deverá ser específico, válido, apresentar elevada sensibilidade, ser quantitativo e preciso. Deverá medir-se em material de fácil recolha, usando procedimentos não invasivos. A obtenção e o tipo de amostra biológica deverão ser também eticamente aceitáveis como a amostra de sangue periférico (Magalhães et al., 2018).

2.1.2. Classificação

2.1.2.1. Biomarcadores de Diagnóstico

Um biomarcador de diagnóstico deteta, confirma e classifica o estado de doença no indivíduo. Permite determinar progressão da doença e/ou o tratamento farmacológico. Um dos exemplos deste tipo de biomarcadores são os biomarcadores tumorais (Pan et al., 2017).

2.1.2.2. Biomarcadores de Prognóstico

O biomarcador de prognóstico indica a probabilidade do desenvolvimento de um evento clínico, prevê o curso de determinada patologia, incluindo a probabilidade de recorrência no indivíduo previamente diagnosticado. Estes biomarcadores não são capazes de prever a resposta ao tratamento (Borrebaeck, 2017). O gene HOTAIR (derivado do inglês: HOX transcript antisense RNA) é um exemplo de um biomarcador de prognóstico em gliomas

(Magalhães et al., 2018). Os gliomas são os tumores cerebrais mais frequentes, representando mais de 70 % de todas as neoplasias no sistema nervoso central (Johns hopkins, 2022).

2.1.2.3. Biomarcador Preditivo

Este tipo de biomarcador prevê a resposta do indivíduo a um determinado tratamento farmacológico. Um exemplo deste tipo de biomarcadores são pacientes com recetores HER2-positivo (do inglês, *human epidermal growth factor receptor*) que respondem ao tratamento do cancro da mama com Trastuzumab e Pertuzumab (Califf, 2018).

2.1.2.4. Biomarcador de Monitorização

Este tipo de biomarcador permite a supervisão e controlo no curso de determinadas patologias. Um dos exemplos deste tipo de biomarcadores é a medição da tensão arterial (Califf, 2018).

2.1.2.5. Biomarcadores Toxicológicos

Os biomarcadores em toxicologia são usados para avaliar a exposição, os efeitos e a suscetibilidade individual a xenobióticos. Estes podem ser subdivididos em três categorias diferentes, segundo Oliveira e colegas (2015), nomeadamente os de efeito ou resposta, os de suscetibilidade e os de exposição, que serão distinguidos seguidamente:

2.1.2.5.1. Biomarcadores de efeito ou resposta

Os biomarcadores de efeito são alterações biológicas observáveis e quantificáveis num organismo que resultam da exposição a xenóbioticos. Um exemplo é a formação de Carboxihemoglobina que resulta da inalação de monóxido de carbono.

2.1.2.5.2. Biomarcadores de suscetibilidade

Este tipo de biomarcador tem a capacidade de prever a suscetibilidade ou resistência do organismo face aos efeitos nocivos de um xenobiótico em particular. Os polimorfismos genéticos associados à atividade enzimática são uma causa comum para as diferenças interindividuais verificadas na toxicidade induzida por agentes xenobióticos. Um exemplo destes polimorfismos são os que ocorrem no citocromo P450.

2.1.2.5.3. Biomarcadores de exposição

Os biomarcadores de exposição permitem determinar se um organismo foi exposto a um dado xenobiótico. Estes são quantificados em fluidos biológicos como sangue, urina, ar exalado e outros, possibilitando quantificar o xenobiótico no organismo quando a toxicocinética é conhecida. Um exemplo é os níveis urinários de bisfenol A no organismo.

2.2. Biomarcadores Tumorais

Os marcadores tumorais são substâncias que podem estar presentes ou ser produzidas por células cancerígenas ou por outro tipo de células do organismo, em resposta a um cancro ou a certas condições benignas. A sua determinação auxilia no diagnóstico, na classificação dos estadios, monitorização da resposta terapêutica, no prognóstico, no controlo da recidiva e deteção de muitos tipos de cancros (Faria et al., 2018). Os marcadores tumorais têm sido tradicionalmente identificados como sendo proteínas ou outras substâncias que são produzidas em maior quantidade por células cancerígenas relativamente à sua produção em condições fisiológicas normais (Califf, 2018). Estes podem ser encontrados no sangue, urina, fezes, tumores ou outros tecidos ou fluidos corporais de alguns pacientes com cancro (Faria et al., 2018). Apesar dos níveis de marcadores tumorais séricos estarem elevados no doente oncológico, por si só não são suficientes para diagnosticar o cancro. Por exemplo, a presença de outras patologias pode resultar no incremento sérico desses mesmos biomarcadores e dar resultados falsos-positivos. Portanto, as prescrições dos marcadores tumorais séricos geralmente são acompanhadas de outros exames, como biópsias ou exames imagiológicos

(Siegel, 2019). Desta forma, marcadores genéticos (mutações genéticas em tumores) e biopsias líquidas (libertação e análise de compostos derivados de tumores, principalmente ácidos nucleicos circulantes e vesículas extracelulares, na corrente sanguínea ou nos fluidos corporais) também têm contribuído para uma melhor compreensão e detecção de vários tipos de cancros (von Felden et al., 2020).

2.2.1. Marcadores Tumorais Séricos

Em seguida serão abordados os principais marcadores tumorais utilizados na detecção dos cancros com maior morbilidade e mais diagnosticados a nível mundial no ano de 2020.

2.2.1.1. Antigénio Carcino-Embrionário

2.2.1.1.1. Informação Clínica

O Antigénio Carcino-Embrionário (CEA) é uma glicoproteína oncofetal envolvida na adesão celular. Foi descrita pela primeira vez em 1965 pelos médicos Phil Gold e Samuel O. Freedman (Miksad & Meropol, 2018). É produzida pelo epitélio intestinal e por tumores epiteliais. Esta glicoproteína no organismo humano, está presente em altas concentrações durante o desenvolvimento fetal, sendo que na fase adulta atinge níveis séricos muito baixos (Xiang et al., 2020). O CEA é um biomarcador inespecífico, que apesar de ser o principal marcador tumoral utilizado no cancro colorretal, pode estar elevado em outros tipos de cancros e patologias benignas. Os valores também se encontram elevados no cancro da mama, estômago, pâncreas, ovário e em doenças não malignas como a cirrose, gastrite, doenças inflamatórias intestinais, diverticulite, pancreatite (Faria, et al., 2018), insuficiência renal crónica, colite, pneumonia e tabagismo (Rampha, et al., 2019).

2.2.1.1.2. Aplicação Clínica

A importância clínica da determinação do CEA está relacionada com a monitorização (Faria et al., 2018), avaliação e efetividade dos tratamentos do CCR (Mayo clinics, 2021). Este

biomarcador permite a deteção precoce de recidiva do CCR e do Cancro Colorretal Metastizado (CCRm) após cirurgia.

O tratamento escolhido para o cancro colorretal depende de vários fatores incluindo o estadio do cancro. As opções terapêuticas podem incluir quimioterapia, radioterapia, cirurgia do colon e técnicas endoscópicas (IPO, 2021). Após tratamento 40 % dos pacientes que foram diagnosticados com a doença no estadio II e III voltam a ter recidivas. Destes pacientes 85% volta a ter recidiva nos primeiros 3 anos (Faria et al., 2018).

O CCR é a segunda causa de morte entre os tumores malignos. Em 2020, foram diagnosticados mais de 1 931 590 milhão de novos casos em todo mundo, sendo que Portugal registou mais de 10 mil novos casos. É um cancro que afeta mais frequentemente os homens do que as mulheres, devido a sua falta de sintomatologia numa fase inicial, os exames de rastreio são fulcrais para impedir o desenvolvimento da progressão da doença (Globalcan, 2020). Cerca de 22 % dos indivíduos apresenta CCRm na altura do diagnóstico e cerca de 70 % dos pacientes apresenta elevada probabilidade de desenvolver recidiva metastática (Wang et al., 2019).

2.2.1.1.3. Valores de Referência

A concentração normal de CEA no sangue é igual ou inferior a 2,5 nanogramas por mililitros (ng/mL) para não fumadores e igual ou inferior a 5,0 ng/mL para fumadores (Faria et al., 2018).

2.2.1.1.4. Interpretação dos Resultados

Na maioria dos indivíduos diagnosticados com CCR, os níveis de CEA estão aumentados e tendem a diminuir após tratamento bem-sucedido. De acordo com as guidelines internacionais, as monitorizações dos níveis séricos de CEA no doente oncológico têm que ser feitas a cada 3 meses, durante 3 anos e a partir do quarto ano a cada 6-12 meses (Duff et al., 2014). O estudo realizado por Scheer et al, em 2009 mostrou que a monitorização

rigorosa com o CEA resultou na diminuição da mortalidade entre 20 e 30 % (Wang et al., 2019).

Segundo a Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) e o Grupo Europeu de Marcadores Tumorais (EGTM), a determinação dos níveis séricos de CEA antes do tratamento cirúrgico faculta informações prognósticas significativas (Locker et al., 2006). Quando os níveis séricos de CEA não se normalizam após a cirurgia ou normalizam e voltam a subir, são indicativos de recidiva. Estes permitem distinguir entre uma recidiva localizada e uma metastização. Se o aumento for rápido sugere metastização, sendo o fígado e pulmão os locais mais frequente, se este aumento for gradual pode indicar recidiva loco-regional. Para complementar o prognóstico, recorre-se a exames imagiológicos, que permitem identificar o local e a extensão ou excluir esta possibilidade (Faria et al., 2018). Os cancros mais diferenciados tendem a produzir mais CEA do que tumores pouco diferenciados (Rampha et al., 2019). Os cancros pouco diferenciados podem não causar elevação dos valores de CEA e indicar falsos negativos. O CEA devido a sua baixa especificidade não é recomendado como teste de diagnóstico para o cancro colorretal (Faria et al., 2018).

2.2.1.2. Antigénio Específico da Próstata

2.2.1.2.1. Informação Clínica

O Antigénio Específico da Próstata (PSA) é uma glicoproteína (Faria et al., 2018) que é codificada pelo gene KLK3 (Moradi et al., 2019). Este marcador tumoral é produzido pelas células epiteliais do tecido glandular prostático e segregado no líquido seminal, com uma função fluidificante (Pérez-Ibave, Burciaga-Flores, & Elizondo-Riojas, 2018). O PSA está presente em pequenas quantidades no soro de homens com próstatas saudáveis, mas pode encontrar-se elevado na presença de cancro da próstata (CP), prostatite, hiperplasia benigna da próstata (HBP) (Faria et al., 2018) e outras condições não malignas (Mottet et al., 2020). O PSA circula no sangue de forma livre e ligado a proteínas inibidoras das proteases (Moradi et al., 2019).

A descoberta do PSA foi realizada ao longo de vários anos e resultou do esforço de vários cientistas (Pérez-Ibave, Burciaga-Flores, & Elizondo-Riojas, 2018). Em 1960, o urologista americano Rubin H. Flocks relatou, pela primeira vez, a existência de antígenos específicos de tumor no tecido prostático (Flocks, Ulrich, Patel, & Optiz, 1960) e (Catalona, 2014) mas acredita-se que só em 1987 o PSA foi usado como marcador tumoral por Stamey e colaboradores (Stamey et al., 1987).

2.2.1.2.2. Aplicação Clínica

No ano 2020 foram diagnosticados 1,4 milhões de novos casos de cancro da próstata e com um registo de 375 304 mortes por todo mundo (Globalcan, 2020). Em Portugal, este foi o segundo cancro com mais novos casos diagnosticados, apresentando uma mortalidade de 6,4% em todas as mortes causadas por cancro (IARC, 2021). Os fatores de risco para o cancro da próstata são: idade, etnia e a hereditariedade. A indicação major para prescrição do exame do PSA deve ser efetuada na monitorização de indivíduos com CP após submetidos ao tratamento com intuito curativo (DGS, 2017). A indicação da determinação de PSA como um teste de rastreio a indivíduos assintomáticos é muito controversa, em parte devido à incerteza se os benefícios do diagnóstico precoce superam os riscos de um “sobrediagnóstico” e “sobretratamento” (Sadi, 2017). A prescrição do PSA como teste de rastreio pode permitir a deteção de tumores que nunca se tornariam um problema médico, podendo culminar na realização de tratamentos desnecessários com efeitos nefastos, podendo também originar falsos positivos que levam a realização de biopsias que podem causar infeções, hemorragias e dor; e originar falsos negativos (Mayo clinic, 2019). Estudos demonstraram que este teste não tem grande interferência na mortalidade por CP (Martin, 2018), pelo que é recomendável que os riscos e benefícios do rastreio sejam previamente discutidos com o doente (DGS, 2017). Na **tabela 3** encontra-se as guidelines europeias para o uso do teste do PSA como exame de rastreio do CP.

Tabela 3 – *Guidelines do uso do PSA para o rastreio e detecção precoce do CP, segundo as diretrizes da Associação Europeia de Urologia (EAU) (Mottet et al., 2020).*

Recomendações	Nível de Evidência	Grau de Recomendação
Não recomenda a determinação da prescrição do PSA sem que os riscos e benefícios sejam previamente informados e discutidos.	3	Forte
Recomenda prescrição da determinação do PSA a homens informados com risco elevado de ter CP: • homens > 50 anos de idade; • homens > 45 anos de idade e história familiar de CP; • homens afrodescendentes > 45 anos de idade;	2b	Forte

2.2.1.2.3. Valores de Referência

Os valores de referência dos níveis séricos para confirmação no diagnóstico do CP ainda não são concordantes, dado que os indivíduos que tem CP podem ou não apresentar níveis de PSA elevados (Mottet et al., 2020). Na seguinte **tabela 4** está evidenciada a relação entre os níveis de PSA no indivíduo e o risco de ter CP.

Tabela 4 – *Relação entre a variação dos níveis de PSA e o risco de CP (Mottet et al., 2020).*

Níveis de PSA (ng/ mL)	Risco de CP (%)
0,0-0,5	6,6
0,6-1,0	10,1
1,1-2,0	17,0
2,1-3,0	23,9
3,1-4,0	26,9

O esquema seguinte, da **figura 3**, destina-se a exemplificar como deve ser a abordagem para a prescrição e determinação do PSA.

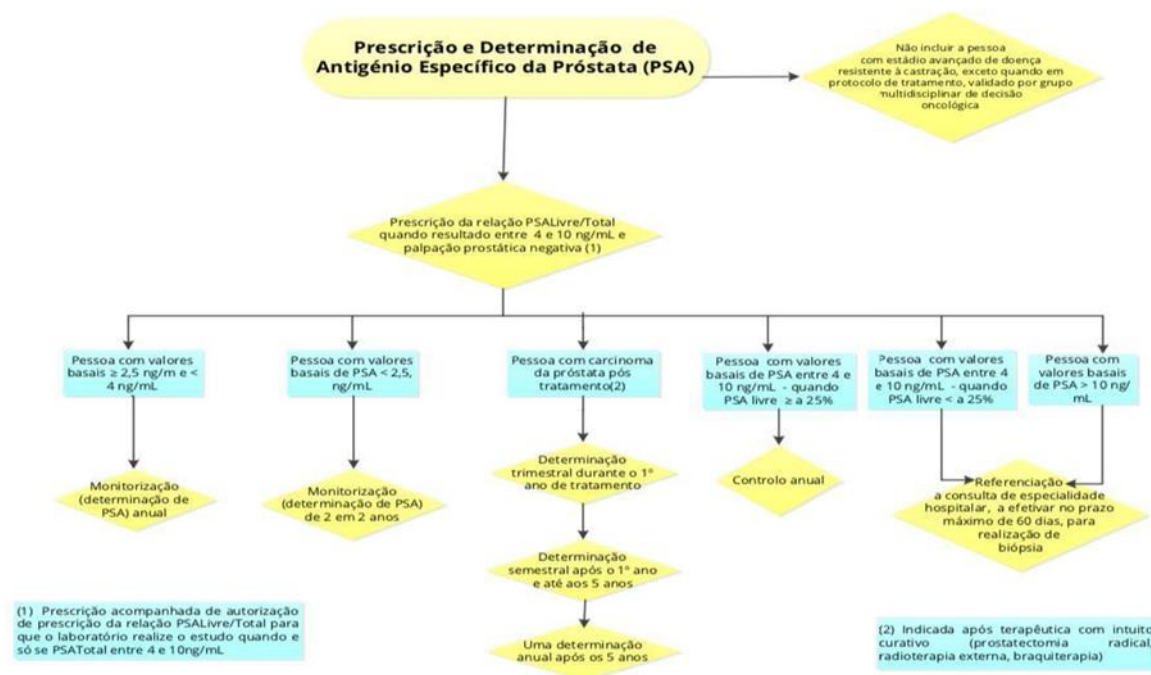


Figura 3 - Algoritmo clínico para a prescrição e determinação do PSA (DGS, 2017).

2.2.1.2.4. Interpretação dos Resultados

Existem várias estratégias desenvolvidas que visam o aumento da especificidade do teste PSA. Estes parâmetros podem ter um papel no prognóstico e no tratamento do CP, mas tem um uso limitado no diagnóstico. As medições não fornecem informações adicionais em comparação com o PSA sozinho (Faria et al., 2018):

- Densidade do antígeno específico da próstata

A densidade do antígeno específico da próstata é o nível de PSA sérico dividido pelo volume da próstata, sendo que quanto mais elevado mais clinicamente significativo (Mottet et al., 2020). Até o momento, não há evidências de que a inflamação ou a HBP leve ao cancro da próstata, mas é possível que um homem tenha uma ou ambas doenças e desenvolva CP. Assim sendo, a densidade de PSA, identifica homens que não têm CP, mas têm um PSA elevado devido a condições benignas.

- Velocidade e tempo de duplicação do PSA

Existe duas maneiras para estudar a cinética do PSA

- A velocidade do PSA (PSAV): aumento anual absoluto no PSA sérico (ng/mL/ano);
 - Tempo de duplicação do PSA (PSA-DT): mede o aumento exponencial do PSA ao longo do tempo. (Faria et al., 2018). Um rápido aumento no PSA poderá indicar a presença de cancro ou uma forma mais agressiva do cancro.
- A relação PSA livre/total

É um conceito que tem a finalidade de discriminar aumentos de PSA devido a HBP e CP. É usado para apoio à decisão de biópsia, quando o valor do PSA Total se situa entre 4-10 ng/mL e com palpação negativa (Huang et al., 2018).

Os níveis séricos de PSA apresentam uma relação proporcional com o estadio da doença, se os valores forem superiores a 20 ng/mL representa a presença de metástases no osso. Após tratamento curativo, os níveis de PSA atingem valores inferiores a 0,1 ng/mL, contudo, a presença de valores fora destes, não é sinónimo de recidiva. Os níveis de PSA podem não se tornar indetetáveis devido à capacidade de algumas células da próstata produzirem PSA. A descida dos valores de PSA também depende do tratamento realizado (Faria et al., 2018).

2.2.1.3. Alfafetoproteína

2.2.1.3.1. Informação Clínica

A Alfafetoproteína (AFP) é uma glicoproteína produzida pelas células embrionárias do fígado, saco vitelino e trato gastrointestinal (Wang & Wang, 2018). Esta glicoproteína após o nascimento atinge níveis séricos muito reduzidos tornando-se indetetável em indivíduos adultos (Faria et al., 2018). A AFP é o principal marcador tumoral no carcinoma hepatocelular (CHC), mas também pode encontrar-se elevado em outros tipos de cancros e em diferentes doenças benignas (Sauzay et al., 2016). Este marcador encontra-se elevado em casos de

cancros do pulmão, estômago, via biliar, pâncreas e testículos, ou em doenças hepáticas e neurodegenerativas (Faria et al., 2018).

2.2.1.3.2. *Aplicação Clínica*

Segundo as *guidelines* da Associação Americana para o Estudo das Doenças Hepáticas (AASLD), a AFP deixou de ser exclusivamente usada como teste diagnóstico no carcinoma hepatocelular devido à sua baixa especificidade, sensibilidade e pelo seu incremento em outras doenças (Marrero, et al., 2018). A determinação da AFP é prescrita como teste diagnóstico quando os exames imagiológicos são inconclusivos (Galle et al., 2019), devido à correlação que existe entre o estadio do CHC e os níveis séricos de AFP, este marcador tumoral é usado na monitorização da doença e fornece informações sobre o seu prognóstico (Faria et al., 2018).

O cancro do fígado registou 905 677 novos casos e 830 180 mortes em todo o mundo em 2020 (Globalcan, 2020). O CHC é a forma predominante do cancro do fígado primário e é a quarta causa principal de mortes por cancro em todo o mundo (Gordan et al., 2020). Os principais fatores de risco são a infeção pelo HBV, HCV, cirrose, doença hepática alcoólica, colangiocarcinoma, esteato-hepatite não alcoólica, Colangite Biliar Primária (CBP) (Kwan-Lung et al., 2020), exposições ambientais, especificamente alimentos contaminados com aflatoxinas, obesidade mórbida e diabetes (Faria, et al., 2018) e (Gordan et al, 2020). O CHC normalmente é diagnosticado em estadios mais avançados, com um prognóstico muito pobre, em que a taxa de sobrevivência, em 5 anos, é de 5% (Faria et al., 2018).

2.2.1.3.3. *Valores de Referência*

Os valores de AFP em indivíduos saudáveis encontram-se entre os 10-20 ng/mL (Faria et al., 2018).

2.2.1.3.4. Interpretação dos resultados

Os níveis séricos elevados de AFP estão associados a um pior prognóstico em doentes com CHC. As concentrações séricas > 400 ng/mL correlacionam-se com a presença de doença metastática, recidivas e redução de sobrevida, mesmo após transplante hepático. Quando o indivíduo é submetido ao tratamento de ressecção hepática ou transplante hepático a monitorização dos níveis de AFP antes do tratamento permite predizer o risco para recidivas (Schraiber et al., 2016). Os pacientes que tiverem um incremento de AFP >50 ng/mL ou >15 ng/mL por mês, antes do transplante, têm uma taxa de sobrevivência consideravelmente baixa após transplante hepático (Galle et al., 2019). A determinação do AFP permite a monitorização da resposta ao tratamento do CHC e é realizada a cada 3 meses, nos primeiros 2 anos, e posteriormente a cada 6 meses, até 5 anos.

2.2.1.4. Outros Marcadores Tumorais

Para além dos biomarcadores anteriormente descritos, existem outros tipos. Em seguida, vão ser mencionados nas seguintes tabelas, diferentes marcadores tumorais que também são utilizados na prática clínica. Os marcadores descritos permitem a gestão do cancro colorretal (**tabela 5**).

Tabela 5 – Marcadores tumorais do cancro colorretal

Câncer	Marcador(es)	Relevância Clínica	Amostra(s)	Referências
Câncer Colorretal	CEA	Prognóstico e monitorização do tratamento	Sangue	(da-Paz et al., 2018)
	Mutações BRAF (V600) , KRAS e NRAS	Determinação do Tratamento	Tumor	(Dankner et al., 2018) (Afrăsânie et al., 2019)
	MSI e/ou dMMR	Prognóstico e monitorização do tratamento	Tumor	(Overman et al., 2017)
	UGT1A1*28	Prever a toxicidade da terapia com irinotecano	Sangue e células epiteliais bucais	(Yang et al., 2018)
	cfDNA	Diagnóstico precoce, monitorização do tratamento e prognóstico	Sangue	(Duan et al., 2019)
	CTCs	Prognóstico	Sangue	(Duan et al., 2019)
	Mutações SMAD4	Prognóstico	Sangue	(Duan et al., 2019)
	Assinatura do gene CRC-133	Prognóstico	Sangue	(Nguyen et al., 2015)
	CDX2	Prognóstico	Tumor	(Yu et al., 2019)

- BRAF: do inglês, v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1
- KRAS: do inglês, Kirsten rat sarcoma virus
- NRAS: do inglês, Neuroblastoma-RAS
- MSI: do inglês, Microsatellite instability
- dMMR: do inglês mismatch repair deficient
- UGT: do inglês Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
- cfDNA: do inglês cell-free DNA
- CTCs: do inglês circulating tumor cells
- SMAD4: do inglês SMAD family member 4, Mothers against decapentaplegic homolog 4
- CDX2: do inglês Caudal type homeobox protein 2

Assim como do cancro da próstata (**tabela 6**) e cancro do fígado (**tabela 7**).

Tabela 6 – Marcadores tumorais do cancro da próstata

Cancro	Marcador(es)	Relevância Clínica	Amostra(s)	Referências
Cancro da Próstata	PCA3 mRNA	Determinação da necessidade de uma segunda biopsia	Urina	(Xu et al., 2019)
	PSAP	Diagnóstico de carcinomas pouco diferenciados.	Sangue	(Xu et al., 2019)
	PSA	Monitorização de indivíduos com CP depois de um tratamento com intuito curativo	Sangue	(Pérez-Ibave et al., 2018)
	Prolaris®	Avaliação da agressividade do tumor e a escolha do tratamento	Tumor	Fonte especificada inválida.
	Oncotype DX teste	Avaliação da agressividade do tumor	Tumor	(Duffy, 2020)
	Fusão génica TMPRSS2- ERG + PCA3	Avaliação da agressividade do tumor	Urina	(Cucchiara et al., 2018)
	Teste SelectMDx	Identifica pacientes com risco de doença de alto grau	Urina	(Cucchiara et al., 2018)
	AR-V7	Monitorização da resposta terapêutica	Sangue	(Cortes et al., 2019)
	Micro-RNA's	Preditores da sobrevivência global em doentes tratados com docetaxel.	Sangue Urina	(Cortes et al., 2019)

- PCA3: do inglês, The prostate cancer antigen 3
- PSAP: do inglês, The Prostate-specific acid phosphatase
- AR-V7: Variante 7 do receptor androgénico

Tabela 7 – Marcadores tumorais do cancro do fígado

Cancro	Marcador(es)	Relevância Clínica	Amostra(s)	Referências
Cancro do Fígado	AFP	Monitorização da doença e prognóstico	Sangue	(Faria et al., 2018)
	PD-L1	Determinação do tratamento	Tumor	(Xiao, 2019)
	DCP	Monitorização do tratamento e recidivas	Sangue	(Zhang et al., 2014)
	GPC3	Diagnóstico Precoce e prognóstico	Tumor Soro	(Stefano et al., 2018)
	OPN	Diagnóstico e prognóstico	Sangue	(Zhu et al., 2020)
	CD44	Prognóstico	Tumor	(Liu et al., 2020)
	CD133	Resistência terapêutica	Tumor	(Liu et al., 2020)
	EpCAM	Resistência terapêutica	Tumor	(Liu et al., 2020)

- DCP: do inglês, Des-gamma-carboxy prothrombin
- GPC3: do inglês, Glypican-3

Outros marcadores utilizados no cancro da mama (**tabela 8**) e o cancro do pulmão de células não pequenas (**tabela 9**), são descritos em baixo. Estes marcadores tumorais permitiram a gestão dos cancros mais diagnosticados no ano de 2020. Na maior parte dos cancros possui mais que um marcador tumoral, na deste modo é possível uma otimização da gestão da doença.

Tabela 8 – Marcadores tumorais do cancro da mama

Cancro	Marcador(es)	Relevância Clínica	Amostra(s)	Referências
Cancro da Mama	Mutações nos genes ESR1, BRCA1, BRCA2	Determinação do Tratamento	Sangue e/ou Tumor	(Turner et al., 2020) (Saleem et al., 2020)
	CA 15-3 e CA 27-29	Monitorização do tratamento	Sangue	(Lin et al., 2018)
	CTC	Determinação do estágio e prognóstico	Sangue	(Alimirzaie, Bagherzadeh, & Akbari, 2019)
	Recetores de estrogénio e Progesterona	Determinação do Tratamento	Tumor	(Yip & Rhodes, 2014)
	uPA/uPAR	Determinação de metastização	Tumor	(Belfiore et al., 2020)
	MammaPrint	Avalia o risco de metástases à distância	Tumor	(Audeh, 2019)
	miRNAs	Avaliação da agressividade e resposta ao tratamento	Sangue	(Jafari, 2018)
	Ki-67	Determinação do estágio e prognóstico	Tumor	(Chen et al., 2017)
	CA125	Determinação de metastização	Sangue	(Yip & Rhodes, 2014)
	HER2/neu	Monitorização do tratamento e prognóstico	Tumor	(Jorns, 2019)

- ESR1: do inglês, estrogen receptor 1
- BRCA1: do inglês, breast cancer 1
- BRCA2: do inglês, breast cancer 2
- CA 15-3: do inglês cancer antigen 15-3
- CA 27-29: do inglês, cancer antigen 27-29
- CTC: do inglês circulating tumor cell
- uPA/uPAR: do inglês, urokinase plasminogen activator (uPA)/uPA receptor (uPAR) system
- HER2/neu: do inglês, Human Epidermal growth factor Receptor 2

Tabela 9 – Marcadores tumorais do cancro do pulmão de células não pequenas

Cancro	Marcador(es)	Relevância Clínica	Amostra(s)	Referências
Cancro do pulmão de células não pequenas	Translocações do gene ALK	Determinação do tratamento e Tumor	Tumor	(McKeage et al., 2020)
	Rearranjos no gene ROS1	Determinação do tratamento	Tumor	(Shaw et al., 2017)
	PD-L1	Determinação do tratamento	Tumor	(Larsen et al., 2019)
	Mutação BRAF (V600), KRAS e EGFR	Determinação do tratamento	Tumor	(Ferrer et al., 2018)
	NSE	Monitorização do tratamento	Sangue	(Wei et al., 2020)
	CEA	Prognóstico, monitorização do tratamento e recidivas	Sangue	(Dal Bello et al., 2019)
	CYFRA21-1	Prognóstico, monitorização do tratamento e recidivas	Sangue	(Dal Bello et al., 2019)
	CA15-3	Monitorização do tratamento	Sangue	(Dal Bello et al., 2019)
	CA19-9	Prognóstico	Sangue	(Sato et al., 2016)

- ALK: do inglês, Anaplastic lymphoma kinase
- ROS1: do inglês, Proto-oncogene tyrosine-protein kinase ROS
- PD-L1: do inglês, Programmed death-ligand 1
- NSE: do inglês, Neuron-specific enolase

2.3. Deteção de Biomarcadores

2.3.1. Dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro*

A medicina de precisão, no decorrer dos anos, tem-se demonstrado fulcral na gestão de doentes com cancro, principalmente doentes em estado avançado. O tratamento do cancro oferece várias abordagens, e um dos grandes objetivos é adequar o tratamento ao doente de modo a reduzir os efeitos secundários associados a quimioterapia. Muitas das vezes, a resposta clínica do indivíduo a um determinado tratamento depende do perfil genómico de determinado tumor. O desenvolvimento de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico permitem a obtenção de resultados genómicos mais vastos, a partir de vários tipos de amostras, num período de tempo muito reduzido. A **tabela 10** indica

os dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico aprovados pela FDA no ano 2020 e 2021 utilizados na deteção de biomarcadores tumorais.

Tabela 10 – Dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico aprovados pela FDA (FDA, 2021)

Cancro	Ano	Deteta	Cancro	Amostra	Relevância Clínica
Guardant3 60 CDx [®]	2021	Mutações genéticas	Cancro do pulmão de células não pequenas	Sangue	Auxilia o clínico a decidir se o paciente é elegível para o tratamento com RYBRENTANT. Fornece informações sobre mutações genéticas
VENTANA MMR RxDx Panel	2021	MSH6, PMS2, MSH2 e MLH1	Cancro do útero	Tumor	Auxilia o clínico a decidir se o paciente é elegível para o tratamento com Dostarlimab.
Foundation One [®]	2020	Mutações genéticas	Cancro da próstata, colorretal, ovário, mama, melanoma e carcinoma do pulmão de pequenas células	Tumor	Auxilia o clínico a decidir se o paciente com tumores metastáticos e sólidos pode ser um candidato para o tratamento com VITRAKVI [®]
Oncomine [™] Dx Target Test	2020	Mutações nos genes BRAF e EGFR, ROS1 e RET	Carcinoma do pulmão de pequenas células	Tumor	Auxilia o clínico a decidir se o paciente é elegível para o tratamento com os seguintes medicamentos: TAFINLAR [®] ; IRESSA [®] ; XALKORI [®] e GAVRETO [™]
Foundation One [®] Liquid CDx	2020	Mutações ATM, BRCA1 e/ou BRCA2 (CFNA)	Cancro da próstata resistente à castração (mCRPC)	Sangue	Ajudar o clínico a decidir se os pacientes com mCRPC podem receber tratamento com LYNPARZA [®]
Foundation One Liquid CDx	2020	Mutações nos genes BRCA1, BRCA2 e no gene recetor do fator de crescimento epidérmico	Carcinoma do pulmão de pequenas células Cancro da próstata resistente à castração	Sangue	Auxilia o clínico a decidir se o paciente com mCRPC e elegível para obter o tratamento personalizado com RUBRACA [®]
Guardant3 60 CDx	2020	Mutações no CFNA	Cancro do pulmão não pequenas células	Sangue	Auxilia ao clínico a decidir se o paciente é elegível para o tratamento com TAGRISSO

Cobas® EZH2 Mutation Test	2020	Deteta mutações específicas no gene EZH2	Linfoma folicular	Tumor	Determina se o paciente é elegível para o tratamento com TAZVERIK™
PD-L1 IHC 28-8 pharmDx	2020	Identificar a proteína PD-L1	Cancro do pulmão, cancro da bexiga, neoplasia da cabeça e pescoço	Tumor	Determinar se os pacientes com NSCLC devem ser tratados com os medicamentos OPDIVO® e YERVOY®,
Foundation One®	2020	Deteta mutações genéticas	Cancro de próstata resistente à castração metastática	Tumor	Determina se o paciente é elegível para o tratamento com Lynparza
Foundation One®CDx	2020	Deteta mutações genéticas	Cancro pulmão metastático	Tumor	Determina se o paciente é elegível para o tratamento com TABRECTA®
Foundation OneCDx	2020	Deteta mutações genéticas no gene FGFR2	Tumor das vias bilíares metastático	Tumor	Determina se o paciente é elegível para o tratamento com PEMAZYRE®
Sangia Total PSA Test	2020	Determinação do PSA total no sangue	Cancro da próstata	Sangue	Deteção do cancro em homens com idade > 50 anos

3. Resultados e discussão

No âmbito deste trabalho, foram mencionados diversos biomarcadores de acordo com a sua aplicação clínica (**tabelas 5- 9**). Na **figura 4** estão designados os biomarcadores utilizados no cancro colorretal, onde foi possível verificar que a maior percentagem de biomarcadores para este tipo de cancro incide no tratamento e prognóstico. Estes marcadores apresentam grande relevância na monitorização, determinação do tratamento e prevenção da evolução da doença. O sangue é amostra mais utilizada na deteção destes marcadores.

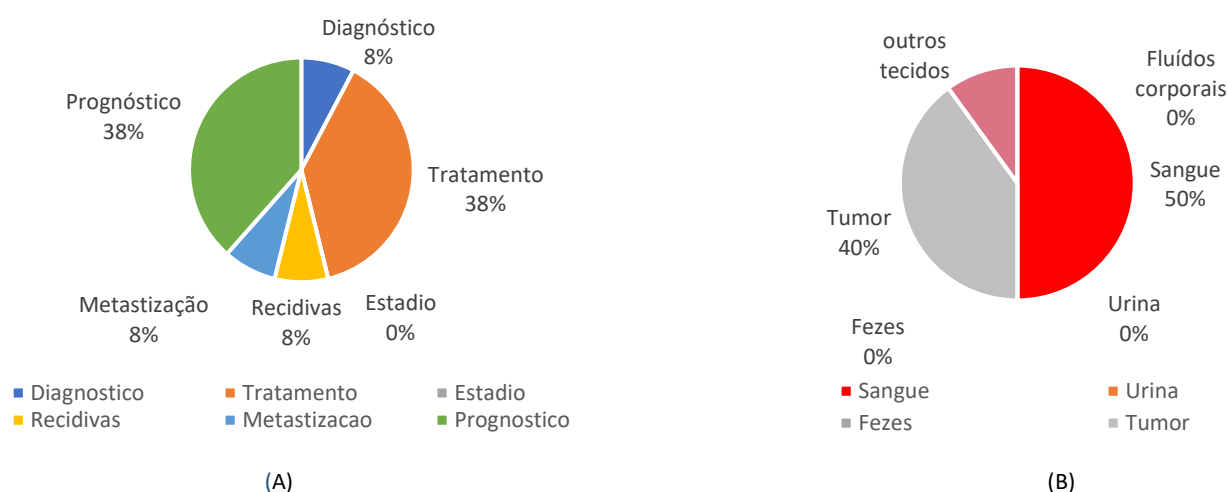


Figura 4 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro colorretal. (B) Amostras utilizadas no cancro colorretal.

A **figura 5** indica os biomarcadores utilizados no cancro da próstata, onde foi possível verificar que a maior percentagem de biomarcadores incide sobre o diagnóstico e a metastização. O sangue e a urina são as amostras biológicas mais utilizadas para a deteção destes biomarcadores.

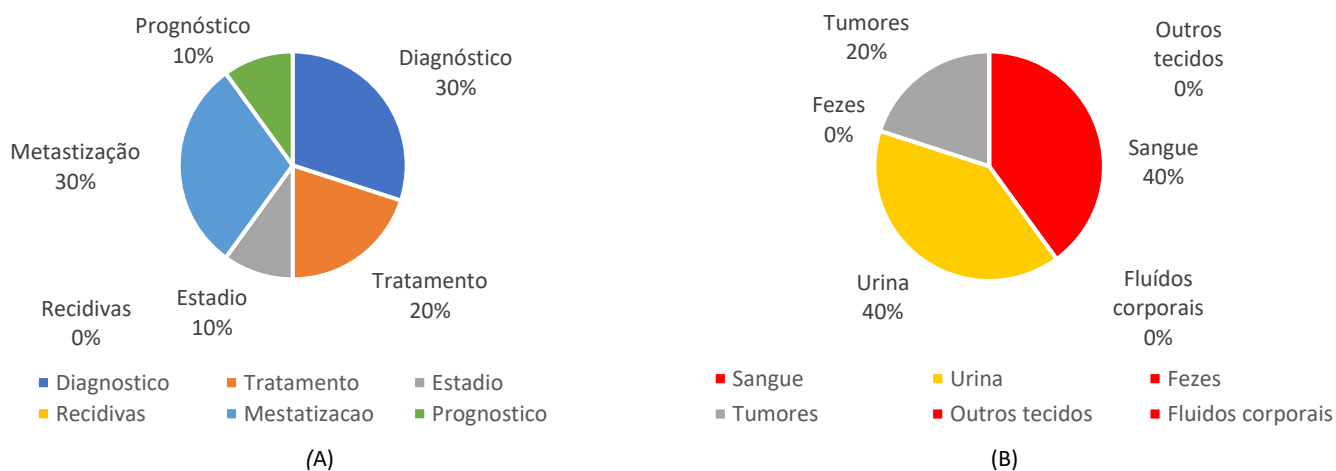


Figura 5 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.

O cancro do fígado, **figura 6**, tem uma maior percentagem em biomarcadores para monitorização e são determinantes no tratamento de indivíduos com a patologia. As biopsias a tumores são das técnicas mais utilizadas.

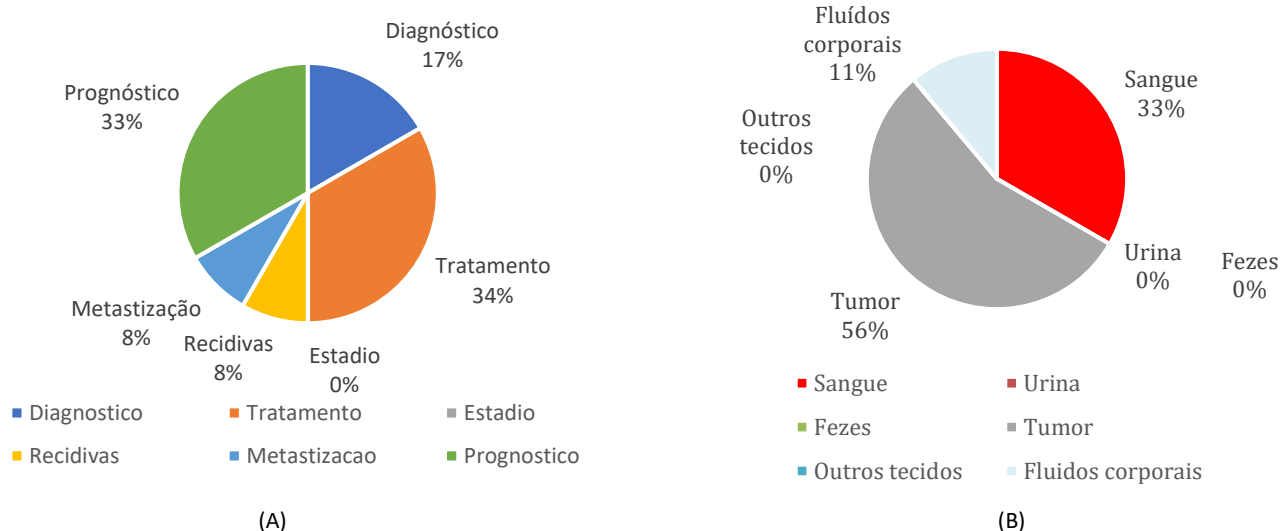


Figura 6 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.

No cancro da mama, **figura 7**, os biomarcadores estão em maior quantidade na fase do tratamento, mas a percentagem de marcadores com ação no prognóstico, estágio e metastização, são semelhantes. O próprio tumor é a amostra mais recorrente nestes casos.

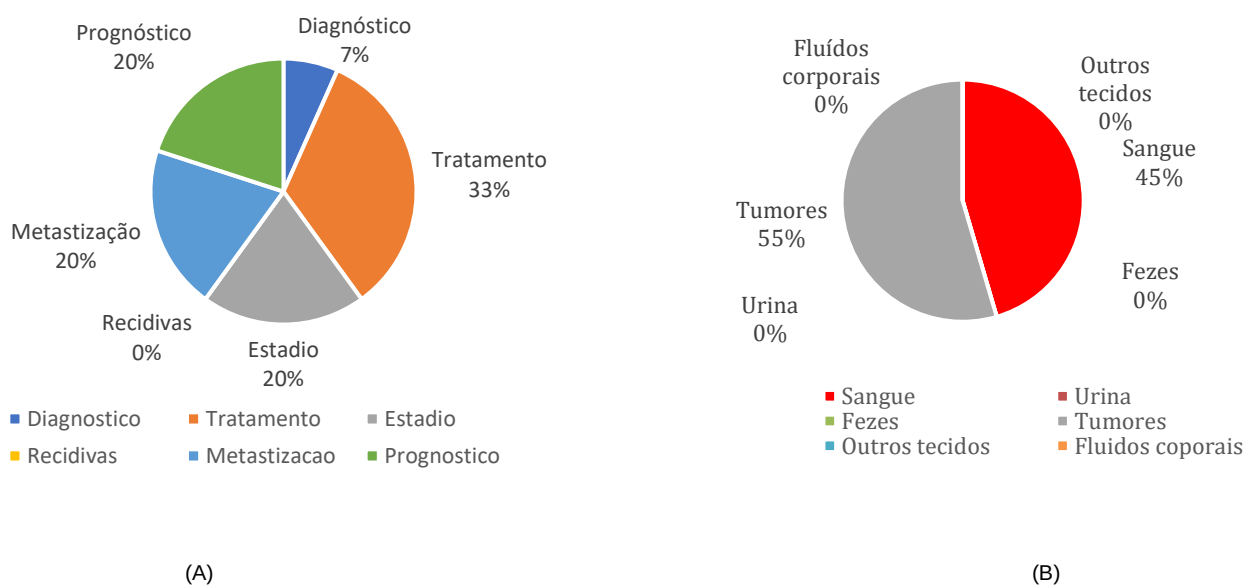


Figura 7 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da mama. (B) Amostras utilizadas no cancro da mama.

Na **figura 8** ilustra designado os biomarcadores utilizados nos casos de cancro do pulmão de não pequenas células, tendo sido possível verificar que a maior percentagem de biomarcadores neste cancro incide no tratamento. Neste cancro os marcadores apresentam grande relevância na monitorização, determinação do tratamento, sendo o sangue a amostra mais utilizada na deteção destes marcadores tumorais.

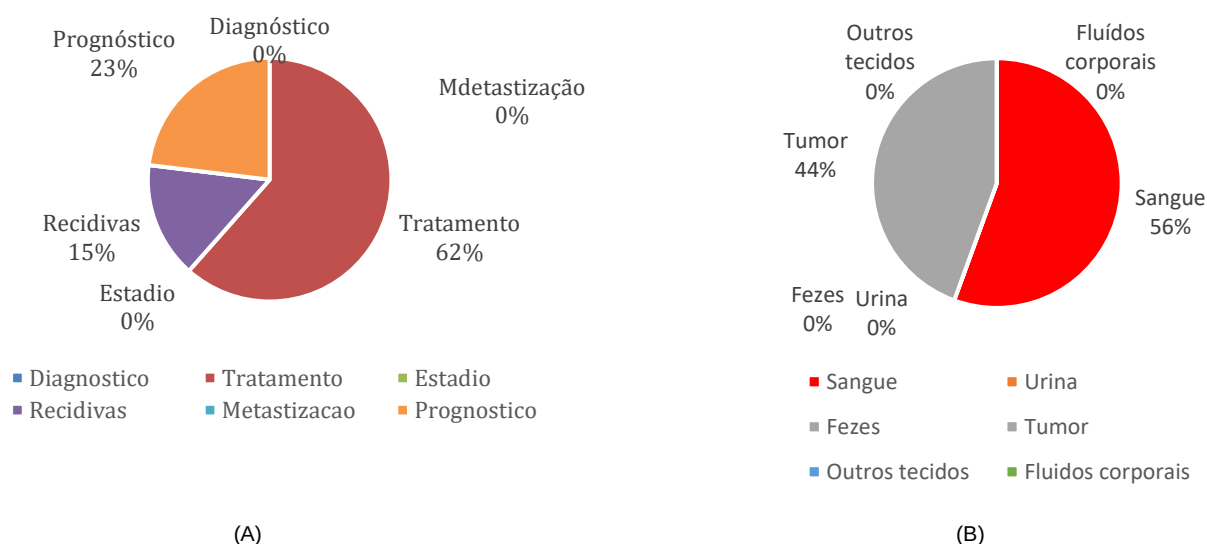


Figura 8 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro do pulmão de células não pequenas mama. (B) Amostras utilizadas no cancro do pulmão de células não pequenas.

Na **figura 9** encontra-se a evolução do lançamento de dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico aprovados pela FDA nos últimos dez anos, com a finalidade de detetar biomarcadores tumorais.

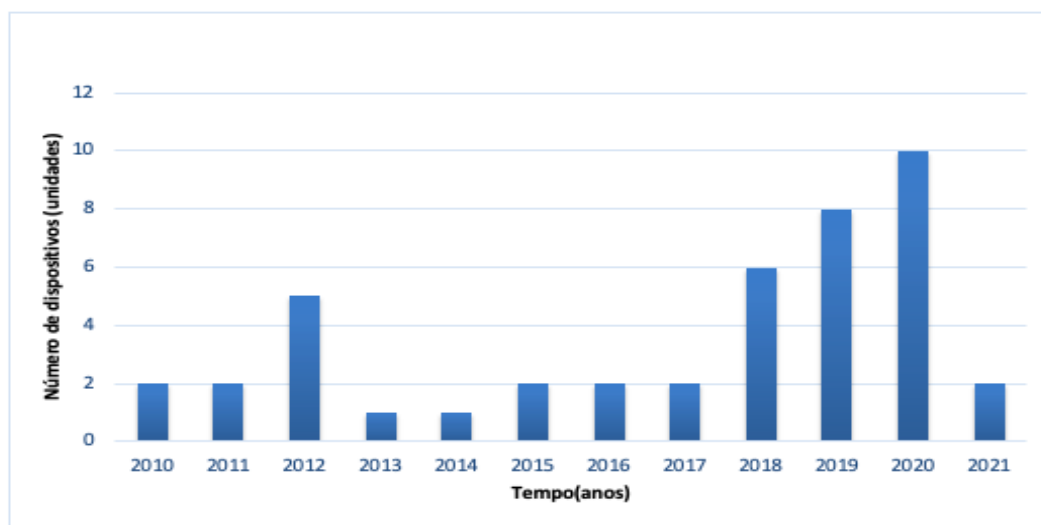


Figura 9 - Dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico aprovados pela FDA.

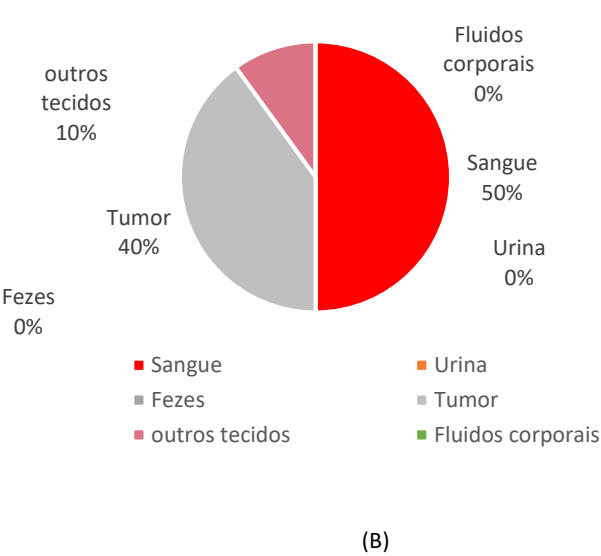
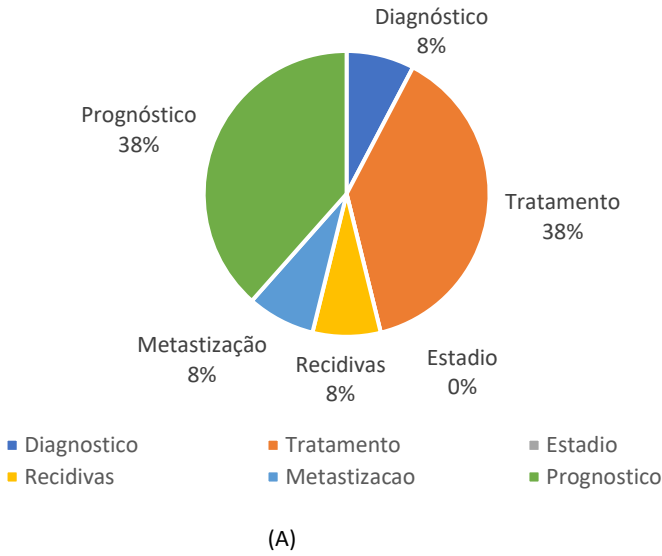


Figura 4 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro colorretal. (B) Amostras utilizadas no cancro colorretal.

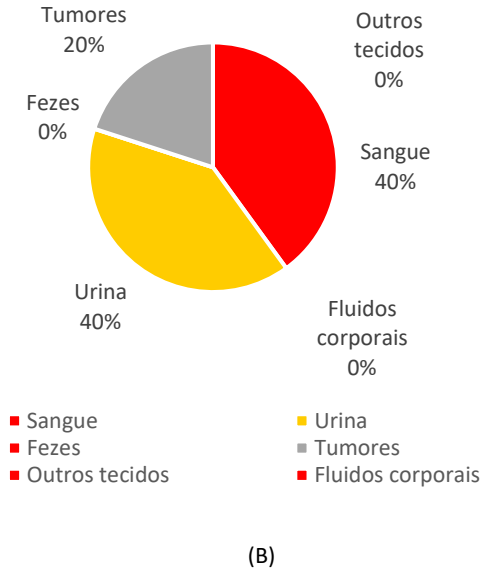
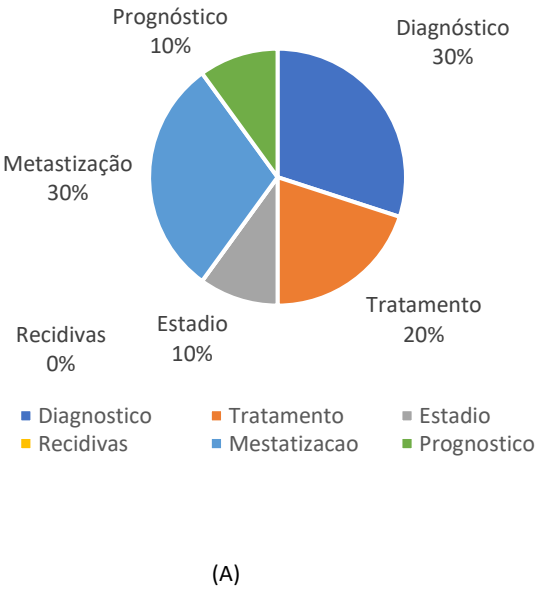


Figura 5 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.

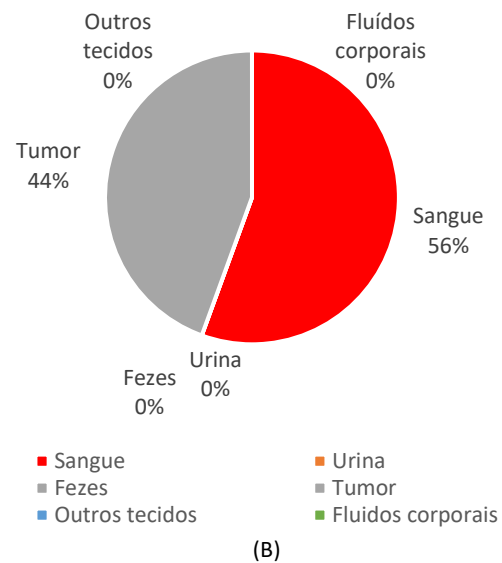
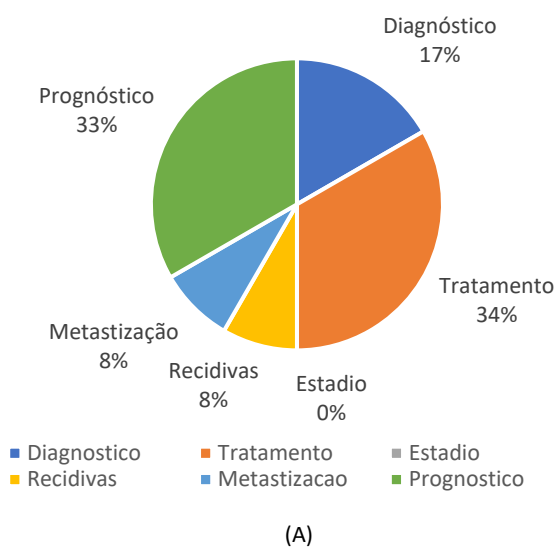


Figura 6 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da próstata. (B) Amostras utilizadas no cancro da próstata.

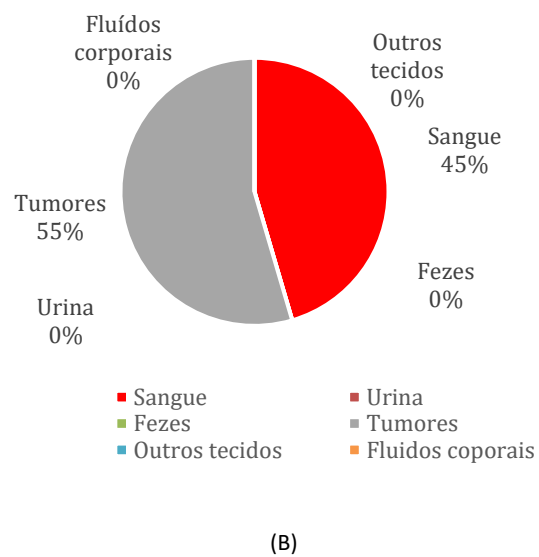
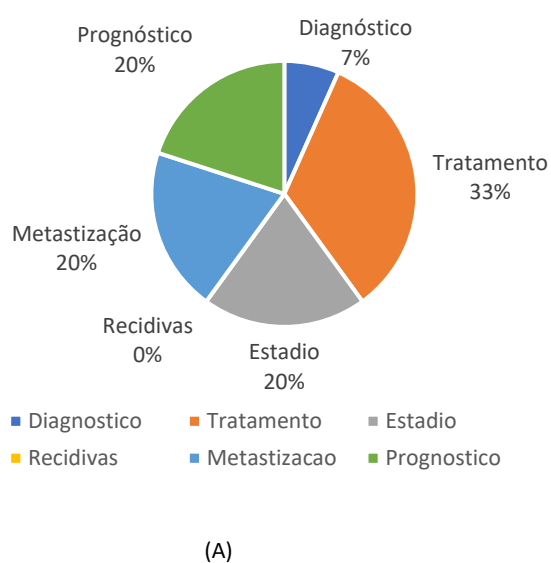


Figura 7 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro da mama. (B) Amostras utilizadas no cancro da mama.

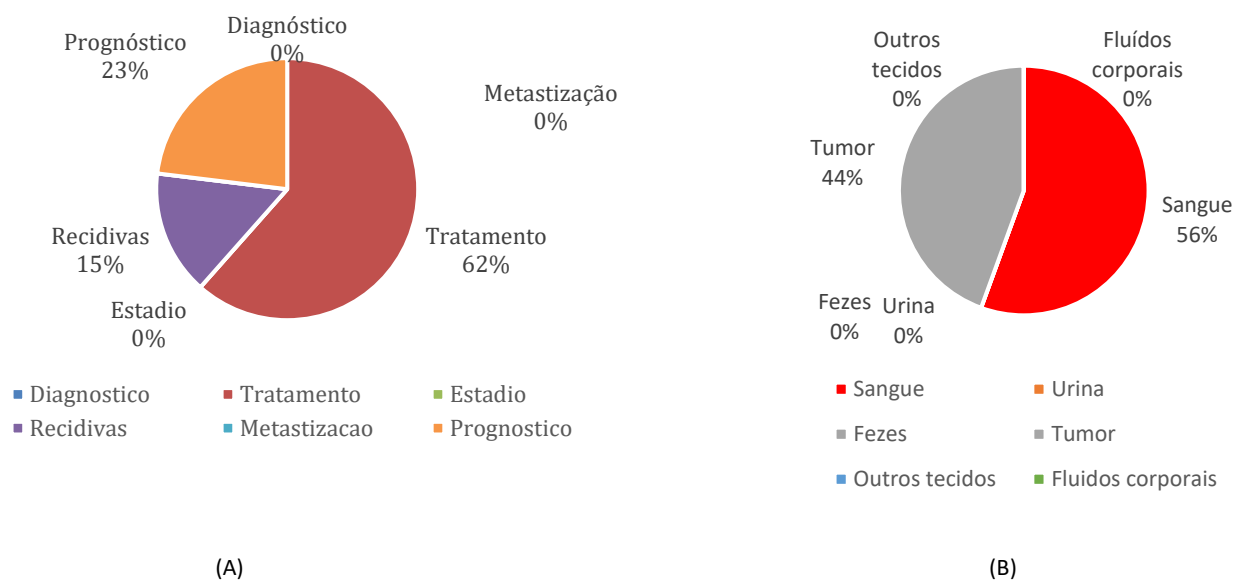


Figura 8 - (A) Aplicação clínica dos biomarcadores utilizados no cancro do pulmão de células não pequenas mama. (B) Amostras utilizadas no cancro do pulmão de células não pequenas.

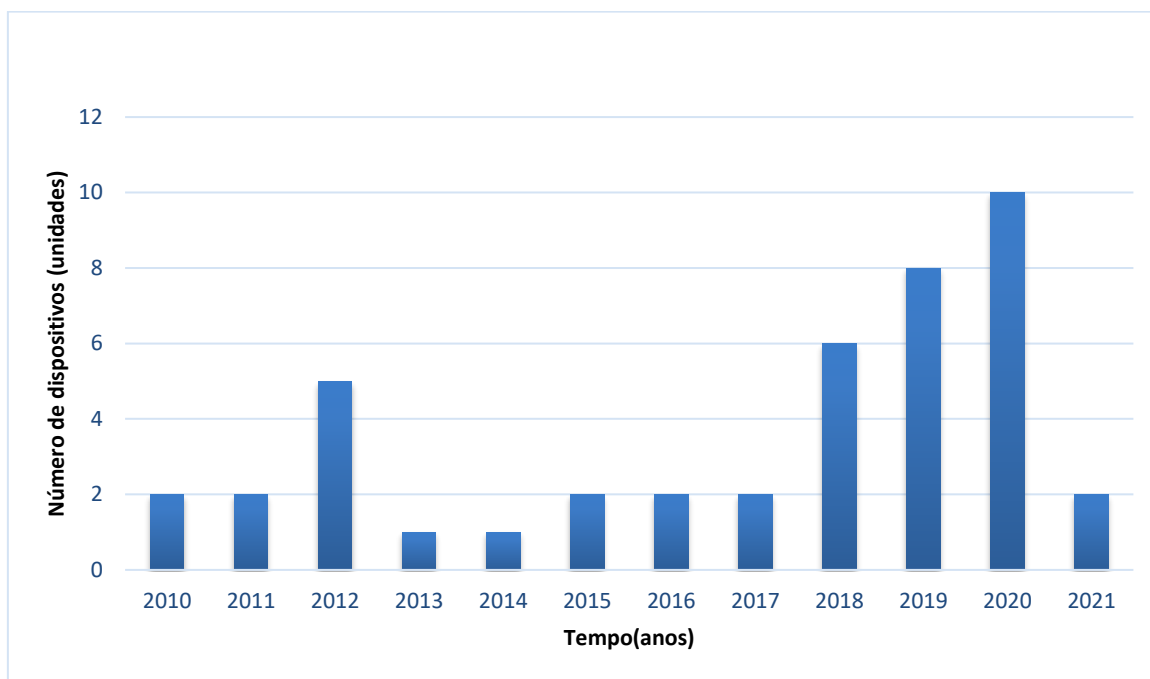


Figura 9 - Dispositivos médicos de diagnóstico *in vitro* e testes de diagnóstico aprovados pela FDA.

4. Conclusão

O cancro é a principal causa de morte no mundo, com uma incidência e prevalência com tendência a aumentar ao longo dos anos (WHO, 2020). Contudo, reduções dos elevados níveis de mortalidade só podem ser alcançados através de exames de rastreio e diagnóstico precoce. O recurso e detecção de biomarcadores tumorais nos líquidos biológicos (sangue, urina, etc) ou nos tecidos têm demonstrado uma relevância bastante significativa na gestão do cancro (Califf, 2018) e (Faria et al, 2018).

A presença de determinadas glicoproteínas identificadas como biomarcadores tumorais auxiliam no diagnóstico, na classificação dos estadios, monitorização da resposta terapêutica, no prognóstico, no controlo da recidiva e detecção de muitos tipos de cancros. Desta forma, embora níveis séricos elevados possam sugerir a presença de cancro, isso por si só, não é suficiente para diagnosticar o cancro. A presença de outras doenças também resulta no incremento dos marcadores tumorais (Siegel, 2019). A baixa especificidade e sensibilidade que muitos marcadores fez com que as *guidelines* internacionais deixassem de recomendar o seu uso exclusivo no diagnóstico e rastreio do cancro. Portanto, as determinações destes biomarcadores são geralmente combinadas com os resultados de outros exames (von Felden et al., 2020).

O antígeno carcino-embrionário revelou ser muito útil na detecção precoce de recidivas do cancro colorretal e cancro colorretal metastizado após cirurgia, a sua monitorização periódica contribui para a diminuição da morte (Faria et al., 2018). A utilização do antígeno específico da próstata como teste de diagnóstico continua a ser muito controversa, atualmente as *guidelines* prescrevem o exame do PSA para a monitorização de indivíduos com cancro da próstata após submetidos ao tratamento com intuito curativo. Para melhorar a especificidade do teste de PSA, têm sido utilizados vários derivados do PSA de modo a ter resultados com maior especificidade e sensibilidade (Mottet et al., 2020). A alfafetoproteína é prescrita como teste de diagnóstico quando os exames imagiológicos são inconclusivos, devido à correlação que existe entre o estadio do CHC e os níveis séricos de AFP, este

marcador tumoral é usado na monitorização da doença e fornece informações sobre o seu prognóstico.

Além dos três marcadores descritos na prática clínica, são utilizados mais do que um marcador tumoral por cancro. A presença de mais um marcador tumoral para cada cancro é uma vantagem na gestão da doença, pois permite a obtenção de várias informações sobre a doença e o seu prognóstico. Apesar de todos marcadores tumorais oferecerem informações significativas acerca do diagnóstico, classificação dos estadios, monitorização da resposta terapêutica, prognóstico, controlo das recidivas, poucos são os que permitem um diagnóstico precoce e rastreio da doença.

5. Bibliografia

Referências

- Afrăsânie, V.-A., & et al. (2019). KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiology and oncology*, 53(3):265-274. <https://doi.org/10.2478/raon-2019-0033>.
- Alimirzaie, S., Bagherzadeh, M., & Akbari, M. R. (2019). Liquid biopsy in breast cancer: A comprehensive review. *Clinical Genetics*, 95(6):643-660. <https://doi.org/10.1111/cge.13514>.
- American Cancer Society. (acedido a 30 de julho de 2020). Viruses that can lead to cancer. Obtido de American Cancer Society: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/infections-that-can-lead-to-cancer/viruses.html>
- American Cancer Society (2018), causes of cancer <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/diet-physical-activity/body-weight-and-cancer-risk.html> (acedido a 20 de março de 2021)
- Amieva, M., & Jr, R. P. (2016). Pathobiology of Helicobacter pylori-induced Gastric Cancer. *Gastroenterology*, 150(1):64-78. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.09.004>.
- Aza-Blanc, A.-B. &. (2004). RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Nature*, 23: 8392-400, <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208217>.
- Banani, S. F., Lee, H. O., Hyman, A. A., & Rosen, M. K. (2017). Biomolecular condensates: Organizers of cellular biochemistry. *Nature Reviews. Molecular Cell Biol*, 18(5):285-298. <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.7>.
- Belfiore, L., & et al. (2020). N-Alkylisatin-Loaded Liposomes Target the Urokinase Plasminogen Activator System in Breast Cancer. *Pharmaceutics*, 12(7):641. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12070641>.
- Bertero, L., Massa, F., Metovic, J., Zanetti, R., Castellano, I., Ricardi, U., Cassoni, P. (2017). Eighth Edition of the UICC Classification of Malignant Tumours: an overview of the

- changes in the pathological TNM gical TNM. *Virchows Archiv*, 472(4), 519–531. <https://doi.org/10.1007/s00428-017-2276-y>.
- Borrebaeck, C. A. (2017). Precision diagnostics: moving towards protein biomarker signatures of clinical utility in cancer. *Nature*, 199-204. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.153>.
- Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental biology and medicine (Maywood)*, 243(3):213-221. <https://doi.org/10.1177/1535370217750088>.
- Chen, X. (2017). The predictive value of Ki-67 before neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Future Oncology*, 13(9):843-857. doi: 10.2217/fon-2016-0420.
- Cortes, P. (novembro de 2019). *Revista portuguesa de oncologia*. Obtido de Apurologia: <https://apurologia.pt/wp-content/uploads/2020/01/cons-nac-cancro-prostata-.pdf> (acedido a 3 de outubro de 2021).
- County, A. (acedido s 5 de fevereiro de 2021). Obtido de Alameda County Public Health Deparment : <https://acphd.org/communicable-disease/>
- Coussy, F., Florian, B., Paula, A., Zakia, T., & Keltouma , D. (2018). Biology of metastases and molecular mechanisms of their formation. *Bulletin du Cancer*, 106(1):24-36. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.11.010>.
- Cucchiara, V., & al, e. (2018). Genomic Markers in Prostate Cancer Decision Making. *European Urology*, 73(4):572-582. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2017.10.036>.
- Dal Bello, M. G. (2019). The role of CEA, CYFRA21-1 and NSE in monitoring tumor response to Nivolumab in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients. *Journal of translational medicine*, 17(1):74. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1828-0>.

- Dankner, M., & et al. (2018). Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*, 37(24):3183-3199. <https://doi.org/10.1038/s41388-018-0171-x>.
- da-Paz, M. C., & et al. (2018). Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Hepatic Metastasis in Colorectal Cancer: Update on Biomarker for Clinical and Biotechnological Approaches. *Recent on patents on biotechnology*, 12(4):269-279. <https://doi.org/10.2174/1872208312666180731104244>.
- DGS. (13 de 7 de 2017). Normas de orientacao clínica. Obtido de Norma - Prescrição e determinação do Antígeno Específico da Próstata - PSA: https://docs.google.com/viewerng/viewer?url=http://nocs.pt/wp-content/uploads/2017/10/i023810-1.pdf&hl=pt_PT (acedido a 2 de maio de 2021)
- Drazer, M. W., Huo, D., & Eggener, S. E. (2012). National Prostate Cancer Screening Rates After the 2012 US Preventive Services Task Force Recommendation Discouraging Prostate-Specific Antigen–Based Screening. *Journal of oncology*, 33(22), 2416-2423. <https://doi.org/10.1200/jco.2015.61.6532>.
- Duan et al., L. (2019). Advances in prognostic markers for colorectal cancer. *Expert review of molecular diagnostics*, 19(4):313-324. <https://doi.org/10.1080/14737159.2019.1592679>.
- Duff, M. J., Lamerz, R., Haglund, C., Nicolini, A., Kalousova, M., Holube, L., & Sturgeon, C. (2014). Tumor markers in colorectal cancer, gastric cancer and gastrointestinal stromal cancers: European group on tumor markers 2014 guidelines update. *International Journal of Cancer*, 134(11):2513-22. <https://doi.org/10.1002/ijc.28384>. Epub 2013 Aug 27.

- Faria, S. C., Sagebiel, T., Patnana, M., Cox, V., Viswanathan, C., Lall, C., . . . Bhosale, P. R. (2018). Tumor markers: myths and facts unfolded. *Abdominal Radiology*, 44(4):1575-1600. <https://doi.org/10.1007/s00261-018-1845-0>.
- FDA. (2019). Obtido de OPKO Diagnostics. Instructions for use. FDA. Available online: (acedido a 10 de julho de 2021) https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/p170037c.pdf
- FDA. (2020). Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf20/P200016A.pdf (acedido a 14 de julho de 2021)
- FDA. (2020). Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf19/P190032A.pdf (acedido a 14 de julho)
- FDA. (2020). Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/P150025S013A.pdf (acedido a 15 de julho 2021)
- FDA. (2020). Obtido de https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf17/P170019S013A.pdf
- FDA. (2021, 03). 2021 Device Approvals. Retrieved from FDA: <https://www.fda.gov/medical-devices/recently-approved-devices/2021-device-approvals> (acedido a 3 de março).
- Feifei , Q., & Fuxin , Z. (2019). Cell Cycle Regulation in the Plant Response to Stress. *Frontiers Plant Sci*, 30;10:1765. <https://doi.org/10.3389/fpls.2019.01765>.
- Flocks, R. H., Ulrich, V. C., Patel, C. A., & Optiz, J. M. (1960). STUDIES ON THE AKTIGENIC PROPERTIES OF PROSTATIC TISSUE I. *The journal of urology*, 84(1), 134-143. [https://doi.org/10.1016/s0022-5347\(17\)65503-4](https://doi.org/10.1016/s0022-5347(17)65503-4).
- Fontham, E. T., Wolf, A. M., & Church, T. (2020). Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society. *Cancer Journals for Clinicians*, <https://doi.org/10.3322/caac.21628>.

- Galle, P. R., & et al. (2019). Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. IASL - International Association for the Study of the Liver, 39(12):2214-2229. <https://doi.org/10.1111/liv.14223>.
- Globalcan. (12 de 2020). Obtido de Liver: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/11-Liver-fact-sheet.pdf> (acedido a 25 de maio de 2021)
- Globalcan. (2020). IARC. Obtido de Colorectal cancer Source: Globocan 2020: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf (acedido a 24 de abril)
- Globalcan. (dezembro de 2020). IARC. Obtido de Prostate: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/27-Prostate-fact-sheet.pdf> (acedido a 1 de maio de 2021)
- Gordan, J. D., & et al. (2020). Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. Journal of clinical oncology, ;38(36):4317-4345. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02672>.
- Graham, T. A. (2017). Measuring cancer evolution from the genome. The Journal of pathology, 241(2):183-191. <https://doi.org/10.1002/path.4821>.
- Gray, H. (2005). Gray's Anatomy of the Human Body 41st Edition. London, UK: Elsevier.
- Huang, Y., Li, Z.-Z., Huang, Y. L., Song, H.-J., & Wang, Y.-J. (2018). Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL: A meta-analysis. Medicine (Baltimore), 97(13):e0249. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010249>.
- Ian, A., Fiona, E., & James, L. (2020). The Frequency of Ras Mutations in Cancer. Cancer Research, 15;80(14):2969-2974, <https://doi.org/10.1158/0008-547>

- IARC. (15 de dezembro de 2020). International Agency for Research on Cancer. Obtido de International Agency for Research on Cancer: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2020/12/pr292_E.pdf, acedido 11 de fevereiro 2021
- IARC. (3 de 2021). Obtido de International Agency for Research on Cancer: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf>
- IPO. (2021). IPO. Obtido de Cancro do Cólon: <https://www.ipolisboa.min-saude.pt/sobre-o-cancro/alguns-tipos-de-cancro/cancro-do-colon/> (acedido a 24 de abril de 2021).
- Jafari, S. H. (2018). Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *Journal of cellular physiology*, 233(7):5200-5213. <https://doi/10.1002/jcp.26379>.
- Jorns, J. M. (2019). Breast Cancer Biomarkers: Challenges in Routine Estrogen Receptor, Progesterone Receptor, and HER2/neu Evaluation. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 143(12):1444-1449. <https://doi/10.5858/arpa.2019-0205-RA>.
- Karp, G. (2008). *Cell and Molecular Biology. Concepts and Experiments* 5th edition. New Jersey
- Kwan-Lung, KO, Mak, P.-Y., Cheung, K.-S., & fung, Y.-h. (2020). Hepatocellular carcinoma: recent advances and emerging medical therapies. *F1000 RESEARCH* <https://doi.org/10.12688/f1000research.24543.1>.
- Lin , D. C., Genzen, J. R., & et al . (2018). Concordance analysis of paired cancer antigen (CA) 15-3 and 27.29 testing. *Breast Cancer Research and Treatment*, 167(1):269-276. <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4513-0>.
- Liu, Y., Tavana, O., & Wei, G. (2019). p53 modifications: exquisite decorations of the powerful guardian. *Journal of molecular cell biology*, 19;11(7):564-577. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjz060>.

- Liu, Y.-C. (2020). Cancer Stem Cell Functions in Hepatocellular Carcinoma and Comprehensive Therapeutic Strategies. *Cells*, 9(6):1331. <https://doi.org/10.3390/cells9061331>.
- Locker, G. Y., Hamilton, S., Harris, J., Jessup, J. M., Kemeny, N., Macdonald, J. S., . . . Bast Jr, R. C. (2006). ASCO 2006 Update of Recommendations for the Use of Tumor Markers in Gastrointestinal Cancer. *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY*, 24(33), 5313–5327. <https://doi.org/10.1200/jco.2006.08.2644>.
- Magalhães, A. X., Gonçalves, C. S., Fogli, A., Lourenço, T., Pojo, M., Pereira, B., . . . Lopes, M. C. (2018). The long non-coding RNA HOTAIR is transcriptionally activated by HOXA9 and is an independent prognostic marker in patients with malignant glioma. *Oncotarget*, 9(21):15740-15756. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.24597>.
- Marrero, J. A., Kulik, L. M., Sirlin, C. B., Zhu, A. X., Finn, R. S., Abecassis, M. M., & Roberts, L. R. (2018). Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, VOL. 68, NO. 2.
- Martin, R. M. (2018). Effect of a Low-Intensity PSA-Based Screening Intervention on Prostate Cancer Mortality -The CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 319(9):883-895. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.0154>.
- Malegiannaki, A. C., & et al. (2019). Neurocognitive characteristics and pharmacological treatment. *Hellenic journal of nuclear medicine*, 123-132.
- Moradi, A., Srinivasan¹, S., Clements, J., & Batra, J. (2019). Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment. *Cancer and Metastasis Reviews*, 38(3):333-346. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09815-3>.
- Myers, D. G. (2017). *Psychologie*, 8th Ed. New. Berlin: Springer.

- Mayo clinic. (4 de maio de 2019). Mayo clinic;. Obtido de PSA test: <https://www.mayoclinic.org/tests-procedures/psa-test/about/pac-20384731>(acedido a 20 de abril de 2021)
- Mayo clinics. (abril de 20 de 2021). Mayo clinic laboratories. Obtido de test Definition: CEA: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/8521>(acedido a 20 de abril de 2021)
- McIntosh, J.R., (2016). Mitosis, Cold Spring Harbor Perspectives in Biology,8(9): a023218.
- Mejía-Salazar, J. R., & et all. (2020). Microfluidic Point-of-Care Devices: New Trends and Future Prospects for eHealth Diagnostics. SENSORS, ;20(7):1951. <https://doi.org/10.3390/s20071951>.
- Meyer, A., & Gorin, M. (2019). First Point-of-Care PSA Test for Prostate Cancer Detection. Nat. Rev. Urol., 16,331–332.
- Miksad, R. A., & Meropol, N. J. (2018). Carcinoembryonic Antigen—Still More to Learn. JAMA Oncology, 4(3):315-316. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.4408>.
- Moffat, J., Lyons, N., Greenwood, E., Harrison, S., Hiom, S., & Quallo, T. (5 de 10 de 2020). A roadmap for the early detection and diagnosis of cancer. Obtido de The Lancet oncology: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(20\)30593-3/fulltext#](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(20)30593-3/fulltext#)
- Moradi, A., Srinivasan, S., Clements, J., & Batra, J. (2019). Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA). Cancer and Metastasis Reviews, 38(3):333-346. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09815-3>.
- Mottet, N., Cornford, P., van den Bergh, R., Briers, E., De Santis, M., Fanti, S., . . . Wiegel, T. (2020). European Association of Urology. Obtido de EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2020: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU->

- EANM-ESTRO-ESUR-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2020v4-1.pdf (acedido a 3 de maio de 2021)
- MSD. (2020). Diagnostico. Obtido de cancro-online: <https://www.cancro-online.pt/cancro/informacao-basica/diagnostico/> (acedido a 21 de Março de 2021)
- National Toxicology Program. (2016). Ultraviolet-Radiation-Related Exposures. Obtido de National Toxicology Program: <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/ultravioletradiationrelatedexposures.pdf>
- NCI. (3 de maio de 2013). National Cancer Institute. Obtido de Tumor Grade: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/prognosis/tumor-grade-fact-sheet> (acedido a 21 abril 2021).
- NTP. (3 de novembro de 2016). Report on Carcinogens. Obtido de National Toxicology Program: https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/listed_substances_508.pdf (acedido a 20 de Março de 2021).
- Nguyen et al., M. N. (2015). CRC-113 gene expression signature for predicting prognosis in patients with colorectal cancer. *Oncotarget*, 6(31):31674-92. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5183>.
- Oliveira, N., Miranda, J., Fernandes, A., & Castro, M. (2015). biomarcadores em Toxicologia. In: *Toxicologia Forense*. Lisboa: Lidel; 2015. p. 79–101.
- Overman, M. J., & et al. (2017). Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(9):1182-1191. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30422-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30422-9).

- Pan, Y., Liu, G., Zhou, F., Su, B., & Li, Y. (2017). DNA methylation profiles in cancer diagnosis and therapeutics. *Clinical and experimental medicine*, 18(1):1-14. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0467-0>.
- Pérez-Ibave, D. C., Burciaga-Flores, C. H., & Elizondo-Riojas, M.-Á. (2018). Prostate-specific antigen (PSA) as a possible biomarker in non-prostatic. *Cancer Epidemiology*, 54:48-55 2018. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.03.009>.
- Rabia Zeeshan, Z. M. (2017). Cancer metastasis - tricks of the trade. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 17(3):172-182. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2017.1908>.
- Sanjuán, R., P, Domingo-Calap (2016). Mechanisms of viral mutation. *Springerlink*, 4433–4448.
- Rampha, W., Boeding, J. R., Iwaarden, M. v., Schreinemakers, J. M., Rutten, H. J., Crolla, R. M., & Gobardhan, P. D. (2019). Serum carcinoembryonic antigen to predict recurrence in the follow-up of patients with colorectal cancer. *The International Journal of Biological*, 34(1):60-68. <https://doi.org/10.1177/1724600818820679>.
- Regev, A. T. (2017). The Human Cell Atlas. *eLIFE*, 1, <https://doi.org/10.7554/eLife.27041>.
- Sadi, M. V. (2017). PSA screening for prostate cancer. *Rev Assoc Med Bras*, 63(8):722-725, <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.08.722>.
- Saleem, M., & et al. (2020). The BRCA1 and BRCA2 Genes in Early-Onset Breast Cancer Patients. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1292:1-12. https://doi.org/10.1007/5584_2018_147.
- Sauzay, C., Petit, A., Bourgeois, A.-M., Barbare, J.-C., Chauffert, B., Galmiche, A., & Houessinon, A. (2016). Alpha-foetoprotein (AFP): A multi-purpose marker in hepatocellular carcinoma. *Clínica Chimica Acta*, 463:39-44. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.10.006>.

- Schraiber, L. D., & et al. (2016). Alpha-fetoprotein Level Predicts Recurrence After Transplantation in Hepatocellular Carcinoma. *Medicine (Baltimore)*, 95(3):e2478. doi: 10.1097/MD.0000000000002478.
- Siegel, R. L. (2019). Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, pp. 69(1), 7–34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
- Sato, Y. (2016). The prognostic value of serum CA 19-9 for patients with advanced lung adenocarcinoma. *BMC Cancer*, 16(1):890. <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2897-6>.
- Stamey, T. A., M.D, Yang, N., Hay, A. R., McNeal, J. E., FREIHA, F. S., & Redwine, E. (1987). Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *The New England Journal of medicine*, 317(15):909-16. <https://doi.org/10.1056/NEJM198710083171501>.
- Stefano, F. D. (2018). Precision diagnosis and treatment of liver cancer in China. *Digestive and Liver Disease*, 50(11):1115-1123. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.08.019>.
- Suhail, Y., P. Cain, M., Vanaja, K., Kurywchak, P., Levchenko, A., Kalluri, R., & Kshitiz. (2019). Systems Biology of Cancer Metastasis. *Cell Systems*, 9(2), 109–127. <https://doi.org/10.1016/j.cels.2019.07.003>.
- Turner, N. C., & et al. (2020). ESR1 Mutations and Overall Survival on Fulvestrant versus Exemestane in Advanced Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: A Combined Analysis of the Phase III SoFEA and EFACT Trials. *Clinical Cancer Research:an official journal of the american association for cancer research.*, 26(19):5172-5177.
- von Felden, J., Garcia-Lezana, T., Schulze, K., Losic, B., & Villanueva, A. (2020). Liquid biopsy in the clinical management of hepatocellular carcinoma. *GUT*, 69(11):2025-2034. doi: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-320282>.

- Wang, J., Li, S., Liu, Y., Zhang, C., Li, H., & Lai, B. (2019). Metastatic patterns and survival outcomes in patients with stage. *Cancer medicine*, 9(1):361-373. <https://doi.org/10.1002/cam4.2673>.
- Wang, X., & Wang, Q. (2018). Alpha-Fetoprotein and Hepatocellular Carcinoma Immunity. *Canadian Journal of gastroenterology&hepatology*, 9049252. <https://doi.org/0.1155/2018/9049252>.
- Wei, J. (2020). WITHDRAWN: Dynamic Observation of Postoperative Infection and Neuron-specific Enolase Levels in Serum in Patients with Non-small Cell Lung Cancer According to Positron Emission Tomography-Computed Tomography. *Neuroscience Letters*, 135226. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135226>.
- WHO. (9 de dezembro de 2020). Obtido de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (Acedido a 19 de Março 2021)
- WHO. (3 de 2 de 2021). Obtido de World Health Organization: <https://www.who.int/genomics/public/geneticdiseases/en/> (Acedido a 19 de Março 2021)
- WHO Europe. (4 de fevereiro de 2021). Statement by Dr Hans Henri P. Kluge, WHO Regional Director for Europ. Obtido de World Health Organization Europe: <https://www.euro.who.int/en/about-us/regional-director/statements-and-speeches/2021/statement-catastrophic-impact-of-covid-19-on-cancer-care> (acedido a 24 de Março de 2021)
- [WHO], W. H. (2018). Cancer. Obtido de World Health Organization [WHO]: <https://www.who.int/newsroom/fact-sheets/detail/cancer>
- Xiang, W., Lva, Q., Shib, H., Xie, B., & Gao, L. (2020). Aptamer-based biosensor for detecting carcinoembryonic antigen. *TALANTA*, 1;214:120716. <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2020.120716>.

- Yang, Y., & et al. (2018). UGT1A1*6 and UGT1A1*28 polymorphisms are correlated with irinotecan-induced toxicity: A meta-analysis. *Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology*., 14(5):e479-e489. [https://doi.org/ 10.1111/ajco.13028](https://doi.org/10.1111/ajco.13028).
- Yip, C.-H., & Rhodes, A. (2014). Estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *Future Oncology*, 10(14):2293-301. <https://doi.org/10.2217/fon.14.110>.
- Yohei Hayashi, K. O. (2019). Pluripotent Stem Cell Heterogeneity. *Nature Switzerland*, 71-94.
- Yu et al, J. (2019). CDX2 inhibits the proliferation and tumor formation of colon cancer cells by suppressing Wnt/ β -catenin signaling via transactivation of GSK-3 β and Axin2 expression. *Cell Death & Disease*, 10(1):26. <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1263-9>.
- Zhu, M. (2020). OPN is a promising serological biomarker for hepatocellular carcinoma diagnosis. *Journal of medical virology*, <https://doi.org/10.1002/jmv.25704>.