



**CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA**

**A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE
CÂNCER: UMA REVISÃO DA LITERATURA**

**Ana Beatriz Alves Bitencourt
Eliane Barros Pereira**

Orientador: Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira

Trindade-GO
2024

CENTRO UNIVERSITÁRIO GOYAZES – UNIGOYAZES
CURSO DE BIOMEDICINA

**A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Ana Beatriz Alves Bitencourt
Eliane Barros Pereira

**Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Centro Universitários
Goyazes – UniGoyazes como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Biomedicina.**

Orientador: Prof. Dr. Relton Romeis de Oliveira

Trindade - GO
2024

Ana Beatriz Alves Bitencourt

Eliane Barros Pereira

**A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER:
UMA REVISÃO DA LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Centro Universitários Goyazes –
UniGoyazes como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina, aprovada pela seguinte banca
examinadora:

Prof. Orientador: Dr. Relton Romeis de Oliveira
Centro Universitário Goyazes - Unigoyazes

Prof. Dr. Leonardo Izidório Cardoso Filho
Centro Universitário Goyazes - Unigoyazes

Prof. Dr. Danillo Fabrini Maciel Costa Veloso
Universidade Federal de Goiás

Trindade - GO

06/12/2024

A IMPORTÂNCIA DOS BIOMARCADORES NO DIAGNÓSTICO DE CÂNCER: UMA REVISÃO DA LITERATURA

(Ana Beatriz Alves Bitencourt)¹; (Eliane Barros Pereira)¹; (Relton Romeis de Oliveira)²

RESUMO

INTRODUÇÃO: O câncer é uma questão de saúde pública, sendo estimado pelo INCA em 2022 para o triênio de 2023 a 2025 no Brasil. Trata-se de uma desordem do tecido, caracterizada pelo crescimento acelerado de células que sofreram mutações genéticas, levando à formação de tumores com células cancerosas. Os marcadores tumorais estão intrinsecamente associados à origem dos tumores e podem se manifestar na forma de proteínas, genes, enzimas, hormônios e antígenos localizados nas membranas das células neoplásicas. A análise do desempenho dos biomarcadores tumorais na prática clínica é crucial para auxiliar no diagnóstico da doença, na etapa da neoplasia e em todo o seu ciclo no organismo, além de permitir a tipificação e seleção de opções terapêuticas. **METODOLOGIA:** Este estudo consiste em uma revisão bibliográfica integrativa, utilizando as seguintes fontes: BVS - Biblioteca Virtual da Saúde, LILACS - Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, e SciELO - Scientific Electronic Library Online. Foram selecionados artigos preferencialmente com dados estatísticos e publicações datadas entre 2018 e 2024. Os critérios de exclusão incluem artigos anteriores a 2018 e aqueles que não se adequaram ao tema. **RESULTADOS:** Os dez principais artigos abordados neste estudo resultaram em um quadro que apresenta a especificidade e sensibilidade de cada biomarcador em relação a tipos específicos de câncer, além das variações do ciclo do câncer e seu impacto nos biomarcadores, sinalizando a presença do antígeno. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** Os biomarcadores mostraram-se promissores para diagnóstico, prognóstico, seleção terapêutica, avaliação da resposta ao tratamento e estadiamento do câncer, demonstrando sua tipicidade. No entanto, sua aplicação na prática clínica não deve ser isolada, necessitando do acompanhamento de diversos exames complementares para garantir a segurança do paciente, bem como a exatidão e precisão dos resultados. Com os avanços científicos e pesquisas futuras mais tecnológicas em relação aos biomarcadores, espera-se que se estabeleça uma metodologia robusta para prognóstico e predição do câncer, contribuindo para uma sobrevida positiva e redução da mortalidade associada à doença.

PALAVRAS-CHAVE: Biomarcador. Câncer. Diagnóstico. Preditivo. Prognóstico.

THE IMPORTANCE OF BIOMARKERS IN CANCER DIAGNOSIS: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cancer is a public health issue, estimated by INCA in 2022 for the triennium of 2023 to 2025 in Brazil. It is a disorder of tissue characterized by the accelerated growth of cells that have undergone genetic mutations, leading to the formation of tumors with cancerous cells. Tumor markers are intrinsically associated with the origin of tumors and can manifest as proteins, genes, enzymes, hormones, and antigens located on the membranes of neoplastic cells. Analyzing the performance of tumor biomarkers in clinical practice is crucial for aiding in disease diagnosis, at the neoplasia stage and throughout its cycle in the body, as well as allowing for typification and selection of therapeutic options. **METHODOLOGY:** This study consists of an integrative literature review, utilizing the following sources: BVS - Virtual Health Library, LILACS - Latin American and Caribbean Literature in Health Sciences, MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, and SciELO - Scientific Electronic Library Online. Articles were selected preferably with statistical data and publications dated between 2018 and 2024. Exclusion criteria included articles prior to 2018 and those not aligned with the theme. **RESULTS:** The ten main articles addressed in this study resulted in a framework that presents the specificity and sensitivity of each biomarker concerning specific types of cancer, as well as variations in the cancer cycle and their impact on biomarkers, signaling the presence of antigens. **FINAL CONSIDERATIONS:** Biomarkers have shown promise for diagnosis, prognosis, therapeutic selection, treatment response evaluation, and cancer staging, demonstrating their specificity. However, their application in clinical practice should not be isolated; it requires the support of various complementary tests to ensure patient safety as well as accuracy and precision of results. With scientific advancements and more technological future research regarding biomarkers, it is expected that a robust methodology for cancer prognosis and prediction will be established, contributing to positive survival rates and reduced mortality associated with the disease.

KEYWORDS: Biomarker. Cancer. Diagnosis. Predictive. Prognostic.

¹Ana Beatriz Alves Bitencourt. Aluno de Biomedicina - Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

¹Eliane Barros Pereira. Aluno de Biomedicina - Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes

²Dr Relton Romeis de Oliveira. Professor orientador - Centro Universitário Goyazes – UniGoyazes.

Dedico este trabalho à Clodoaldo Barros Pereira (in memoriam), uma das vítimas do câncer, que deu forças e incentivo à condução deste trabalho.

Aos familiares por todo o suporte e compreensão nos momentos difíceis e de ausência.

INTRODUÇÃO

Atualmente, o câncer é reconhecido como um dos mais sérios problemas de saúde pública no Brasil. Conforme ilustrado no esquema da Figura 1, essa condição resulta do crescimento desordenado de células, que se caracteriza por uma proliferação anômala do tecido, podendo ou não respeitar suas fronteiras naturais. Esse crescimento é impulsionado por fatores fisiológicos ou agentes patológicos, manifestando-se através de uma multiplicação celular rápida, agressiva e descontrolada. As células que se proliferam de forma desordenada se agrupam e formam tumores, sendo que os tumores malignos englobam mais de 100 tipos diferentes de câncer. Além disso, as células cancerígenas sofrem mutações no ácido desoxirribonucleico (DNA), o que contribui para o desenvolvimento e a progressão da doença. Essa complexidade torna o câncer um desafio significativo para o sistema de saúde e a pesquisa biomédica. (INCA, 2022)(Boaretto N. et al., 2023)

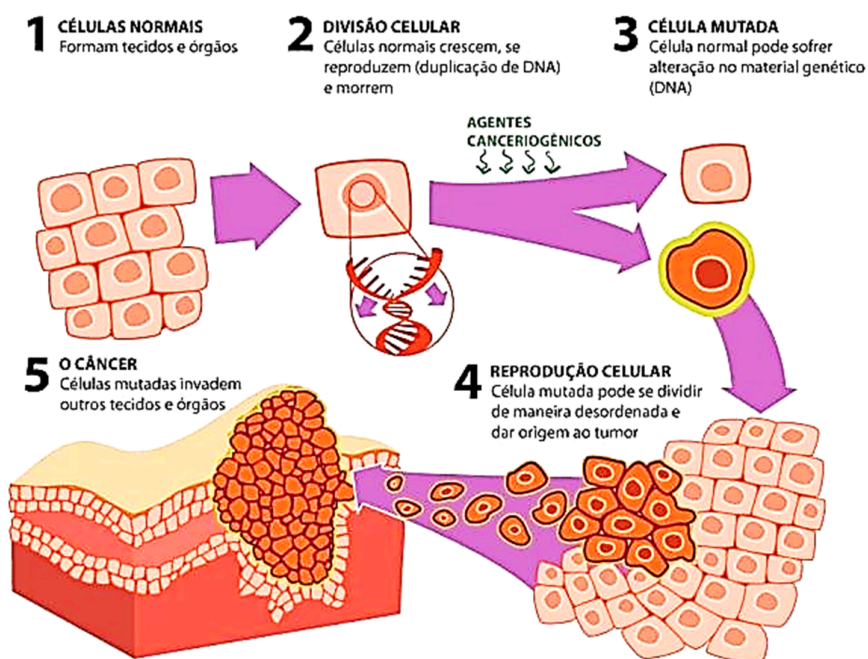
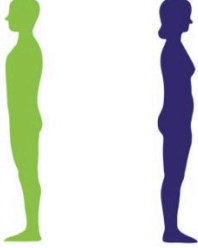


Figura 1- <https://www.helioangotti.com.br/paciente/sobre-o-cancer/>

A análise da taxa de multiplicação das células tumorais juntamente com a sua predisposição à invasão de tecidos e órgãos adjacentes ou distantes é chamado de metástase. O estado metastático é mais grave por ser considerado de difícil controle e cura. Este é um estágio da doença mais avançado onde não há cura e sim

tratamentos alternativos visando qualidade de vida do paciente e alívio da dor oncológica, cuidados paliativos. (PFIZER, 2019)(Rezende , I. P.,2022)

Localização Primária	Casos	%			Localização Primária	Casos	%
Próstata	71.730	30,0%			Mama feminina	73.610	30,1%
Cólon e reto	21.970	9,2%			Cólon e reto	23.660	9,7%
Traqueia, brônquio e pulmão	18.020	7,5%			Colo do útero	17.010	7,0%
Estômago	13.340	5,6%			Traqueia, brônquio e pulmão	14.540	6,0%
Cavidade oral	10.900	4,6%			Glândula tireoide	14.160	5,8%
Esôfago	8.200	3,4%			Estômago	8.140	3,3%
Bexiga	7.870	3,3%			Corpo do útero	7.840	3,2%
Laringe	6.570	2,7%			Ovário	7.310	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.420	2,7%			Pâncreas	5.690	2,3%
Fígado	6.390	2,7%			Linfoma não Hodgkin	5.620	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 2- Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2023 por sexo, exceto pele não melanoma (Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Rio de Janeiro : INCA, 2022 <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>)

Dos mais variados tipos de cânceres que existem, este artigo enfatiza cânceres de próstata, colorretal, pulmão, tireoide, cavidade oral em específico carcinoma espinocelular oral (CEC) e câncer oral potencialmente maligno distúrbios (OPMDs), de pâncreas, hepatocelular, laringe, de ovário em foco cistoadenocarcinoma seroso ovariano (OSC), carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC). Das neoplasias selecionadas para estudo, grande parte estão presentes no quadro de estimativas do triênio 2023-2025 onde foram ranqueados os dez tipos de cânceres mais incidentes na população brasileira, sendo o câncer de próstata o mais comum entre os homens e o colorretal o segundo mais comum tanto entre os homens quanto entre as mulheres. (Santos, M. de O., 2023)(INCA, 2022)

Ao considerar a busca por melhorias no rastreamento das etapas de diagnóstico, prognóstico e condições do câncer, com o intuito de escolher a terapia mais adequada e avaliar a resposta ao tratamento, surgem várias opções. Dentre elas, estão os exames de imagem, como raio-X, ultrassonografia e ressonância magnética, além de procedimentos como biópsias e biópsias líquidas. Exames físicos, como o toque, também são relevantes e devem ser discutidos com o médico, assim como os testes laboratoriais que analisam secreções para identificar possíveis

alterações. Esses testes incluem a detecção de mutações associadas às células tumorais, com foco nos biomarcadores conhecidos como marcadores tumorais, que são essenciais para a personalização do tratamento oncológico..(Noguera R, 2020)

Os marcadores tumorais estão intrinsecamente ligados à origem dos tumores, podendo manifestar-se na forma de proteínas, genes, enzimas, hormônios e antígenos localizados nas membranas das células neoplásicas. É importante ressaltar que células normais também geram uma porcentagem desses marcadores biológicos, uma vez que todo organismo apresenta um nível deles; assim, a presença de marcadores tumorais não é um indicativo definitivo da presença de células neoplásicas. (OLIVEIRA, C.J.R et al., 2020)

As grandes alterações que indicam anormalidades são a questão central, e, nesse contexto, a dosagem sérica de marcadores tumorais é realizada por meio de exames laboratoriais, biópsias líquidas ou sólidas, que envolvem a coleta de materiais biológicos como sangue e saliva; a elevação destes marcadores, entretanto, representa apenas uma suspeita clínica, servindo como um suporte diagnóstico em relação ao estágio do carcinoma, funcionando como uma orientação para um tratamento terapêutico mais eficaz, levando em conta as especificidades das células; o médico complementar o processo com exames de imagem e a contextualização da ficha clínica do paciente, resultando, assim, em um diagnóstico mais seguro.(Boaretto N., 2023)

A sensibilidade do método de detecção do biomarcador significa a facilidade de diagnóstico precoce do câncer, já a especificidade é a confiabilidade do marcador em dar “negativo” quando não há a presença de tumores malignos, o ideal é que um marcador tumoral seja sensível e específico para se destacar dos demais sobre sua função de sinalizações sobre anormalidades. (Naoum P. C., 2018)

Os principais biomarcadores a serem abordados no artigo são: PSA, AFP, 6MPS, CD4+, CD8+, IL-6, IL-8, miR138, miR- 424, TSP co029 nativo, metilação de cinco DNA's, TSH, cromogranina A, alelo G, CA 19-9, B7- H4, seleção de aptâmeros e CEA. A sensibilidade e a especificidade do método de análise, dosagem ou detecção da mutação provocada pela doença por meio dos biomarcadores são observadas, considerando-se a eficácia desse método como um preditor, sendo necessário que um estudo mais aprofundado seja realizado para que se torne apropriado para uso na prática clínica, além de identificar qual biomarcador é considerado ideal para orientar a escolha da opção terapêutica mais eficaz e que

proporcione uma sobrevida melhor. (NIH, 2023)

Os métodos empregados na análise dos marcadores tumorais incluem o ELISA, que consiste em medições por ensaios de imunoabsorção enzimática, o PCR, que se refere a testes de reação em cadeia da polimerase, e o sequenciamento genético, que permite observar as variações genéticas através de testes que indicam os riscos de desenvolvimento de câncer, geralmente recomendado para indivíduos que tiveram um caso de câncer em um familiar de primeiro grau; além disso, os MicroRNAs, quando presentes no câncer, evidenciam desregulações em suas expressões gênicas.(UFRGS, 2023)(TA Addissouky, 2023)(Nair, M.,2018)(Quang, MT, 2024)

Por meio da imunohistoquímica, é viável identificar a presença de antígenos e as modificações provocadas por células tumorais, por meio da análise dos receptores; esse método é comumente utilizado em amostras biológicas de tecido, seja por cortes ou em lâminas. O Western blot, por sua vez, refere-se à interação entre antígenos e anticorpos, destacando-se pela sua capacidade de ligação, que é diferencial na avaliação da expressão das proteínas. (Toneto, M. G., 2018)(Ele Z , 2020)

Diante do exposto foi realizado um estudo de revisão da literatura com o objetivo de entender o quão, e, como os biomarcadores são decisivos no diagnóstico, prognóstico e tratamento de alguns tipos de cânceres.

METODOLOGIA

Foi aplicado o modelo de Artigo de Revisão Bibliográfica Integrativa, onde primeiramente se definiu o tema (A importância dos biomarcadores no diagnóstico de câncer) e posteriormente a pergunta da pesquisa “Qual a importância dos biomarcadores na descoberta e tratamento do câncer?”, com foco no estudo de diagnóstico e prognóstico, através de busca bibliográfica, onde os descritores utilizados foram “Biomarcador” and “Diagnóstico” and “Câncer”, nas bases de dados: BVS- Biblioteca Virtual da Saúde, LILACS- Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, SciELO - Scientific Electronic Library Online, Google scholar.

Como critérios de inclusão foram selecionados artigos com data de publicação entre 2018 - 2024, com foco em (marcador tumoral) e preferencialmente artigos que apresentassem dados, estatísticas ou grande fundamentação teórica a respeito do tema. Já os critérios de exclusão foram determinados a partir de artigos publicados em anos anteriores a 2018, e que não corresponderam à especificidade da temática abordada.

Partindo de um total de aproximadamente 3000 artigos e após aplicação dos critérios de exclusão foi feita a leitura dos resumos e conclusões de 47 artigos. Dentre os artigos pesquisados, 10 artigos foram selecionados para avaliação de seus resultados. Após estudo destes artigos e construção do quadro de resultados novas buscas complementares foram feitas para melhorar a discussão.

RESULTADOS

O Quadro 1 traz os resultados mais relevantes dos 10 artigos estudados neste trabalho. Os artigos aqui avaliados foram escolhidos pelo nível das informações e resultados oferecidos, ou seja, não houve aplicação de algum critério de seleção baseado nos tipos de cânceres ou biomarcadores estudados.

Autor e ano	Tipo de câncer	Biomarcador	Principal resultado
Oliveira et al., 2020	Próstata	PSA (antígeno prostático específico)	O PSA apresentou eficácia no prognóstico e diagnóstico dos casos de câncer de próstata, embora com variáveis nas dosagens séricas em função da idade e das particularidades de cada indivíduo. Sendo necessários mais estudos, visando aprimorar o tratamento e, consequentemente, a qualidade de vida do paciente.
Piñero et al., 2020	CHC (Carcinoma hepatocelular)	AFP (Alfa fetoproteína)	O trabalho mostrou que o AFP é o principal biomarcador, a sensibilidade e especificidade varia pelo ponto de corte, útil para exclusão de CHC mas ruim para detecção precoce, auxilia no diagnóstico do câncer pelos níveis elevados, apresenta falhas na eficácia em casos de doenças hepáticas crônicas e inflamações, avalia os tratamentos e é mais sensível do que outros biomarcadores específicos.

Xing L et al., 2020	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço (HNSCC)	Via metabólica de seis MP (6 MPS)	Foram encontradas setenta e duas vias metabólicas desreguladas, resultando em um caminho de seis vias metabólicas prognósticas (6 MPS) que sinaliza a presença ou predisposição ao HNSCC. Mostrando sensibilidade e especificidade na predição da doença, indicando estágio tumoral e servindo como marcador potencial no monitoramento do cronograma terapêutico.
Jotic et al., 2022	Laringe	CD4+, CD8+ e IL-6, IL- 8	O trabalho mostrou que níveis elevados de células imunológicas, com valores baixos de IL-8, são indicativos positivos preditivos de sobrevida dos pacientes com câncer de laringe. Reforçando a necessidade de combinação entre os biomarcadores para prognóstico seguro. PCR plasmática é considerada um biomarcador, mas apresenta correlação com a idade.
Rocchetti et al., 2024	Carcinoma espinocelular oral (CEC) e câncer oral potencialment e maligno distúrbios (OPMDs)	miR 138 e miR-424	A biópsia líquida da saliva serviu para identificar biomarcadores moleculares, colaborando para diagnósticos em CEC e OPMDs. A expressão de miRNAs salivares e plasmáticos, incluindo os miRNAs, miR-138 e miR-424, mostrou diminuição dos níveis de expressão nas amostras de saliva de pacientes com CEC e OPMDs.

Coutinho et al., 2022	Colorretal	Tetraspanina co029 humana transmembrana de 31 kDa (TSP co029 nativo)	O artigo demonstrou que este biomarcador funciona por meio da pesquisa do antígeno TSP co029, utilizando métodos variados. Essa proteína, expressa em superfície de células do câncer colorretal humano, possibilitou indicar o estágio de desenvolvimento do tumor e especificar o tipo de neoplasia. Além disso, foi utilizada para acompanhar a evolução do paciente, verificando se a medicação e o método de tratamento estão obtendo a resposta esperada.
Guo et al., 2018	Cistoadenocarcinoma seroso ovariano (OSC)	Metilação de cinco DNA's	Utilizando o biomarcador de metilação, associado à regressão de Cox na análise de Kaplan-Meier, foi possível demonstrar potencial para indicador prognóstico independente, mas sendo falho pela falta de biomarcadores para opções de tratamento. É uma ferramenta para orientação do tratamento clínico em OSC.
Gontijo BR et al., 2022	Tireoide	Dosagem de TSH (hormônio estimulante da tireoide), Cromogranina A, (alelo G)	O genótipo GG, associado a níveis elevados de TSH e ao polimorfismo genético da cromogranina A, torna-se um indicativo principal para o câncer papilífero da tireoide. Essa associação permite diagnósticos com uma diferença estatística significativa. O alelo G sugere uma predisposição à neoplasia tireoidiana do tipo papilar, indicando que essa abordagem pode servir como um método de diagnóstico e prognóstico mais precoce, com foco na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

Xu X et al., 2019	Pâncreas	CA19-9 e B7-H4	A detecção do biomarcador B7-H4 apresentou maior eficácia com prognóstico superior, enquanto o CA19-9 demonstra alta sensibilidade, porém com baixa especificidade. Em contraste, B7-H4 apresenta características opostas. Portanto, a combinação da detecção de CA19-9 e B7-H4 pode se tornar um novo método promissor para o diagnóstico clínico e prognóstico do câncer de pâncreas. Essa abordagem integrada pode melhorar a precisão diagnóstica e contribuir para melhores desfechos clínicos.
BARANOVA, Juliana et al., 2021	Pulmão	Seleção de aptâmeros	A seleção de aptâmeros específicos para as linhagens celulares NSCLC A549 e H1299 destacaram-se como uma abordagem promissora para diagnósticos e escolha terapêutica. No entanto, as ligações obtidas apresentaram uma porcentagem limitada, indicando necessidade de continuar o desenvolvimento de aptâmeros de DNA com afinidade específica por células tumorais pulmonares.

Quadro 1 - Quadro de apresentação dos resultados mais relevantes dos assuntos tratados nos artigos da revisão. O quadro se estrutura em autor, ano de publicação, o tipo de câncer com seu respectivo biomarcador bem como o resultado mais relevante.

DISCUSSÃO

Biomarcadores são substâncias, frequentemente proteínas, que atuam como marcadores tumorais e são detectados por métodos como bioquímica e imuno-histoquímica. Eles captam as alterações nos níveis de proteínas, enzimas, hormônios e antígenos, além de quaisquer modificações observáveis na superfície das células resultantes da presença do câncer. Essas alterações estão associadas à reprodução celular desordenada e à mutação do DNA, levando os biomarcadores a apresentarem valores fora dos limites de referência. (CABRAL, P. R. F., 2020) Esses marcadores podem ser cruciais para o diagnóstico precoce do câncer, permitindo identificar a presença da doença e monitorar a resposta ao tratamento.

Os biomarcadores proporcionam a detecção de neoplasias por meio de métodos menos invasivos, utilizando amostras biológicas como sangue e urina. Sua finalidade é auxiliar no diagnóstico e prognóstico, permitindo a especificação do tipo de câncer, a determinação do estágio da doença, a orientação do tratamento terapêutico mais adequado e a avaliação da resposta do fármaco no combate ao carcinoma. Além disso, os marcadores tumorais são mais acessíveis e econômicos, possibilitando sua utilização por indivíduos de diferentes classes sociais. (CABRAL, P. R. F., 2020) Esses biomarcadores desempenham um papel crucial na medicina personalizada, pois ajudam a identificar características específicas de cada tumor e a prever a eficácia dos tratamentos. A utilização de biomarcadores não apenas melhora a precisão dos diagnósticos, como também contribui para intervenções precoces, aumentando as taxas de sucesso no tratamento e melhorando a qualidade de vida dos pacientes. (CARVALHO P. V. P. 2022)

O CEA (antígeno carcinoembrionário) é conhecido como um marcador tumoral amplo, pois seus níveis podem se elevar na presença de diversos tipos de cânceres. Ele desempenha um papel fundamental no acompanhamento e rastreamento do câncer de colorretal, mas também apresenta alterações em casos de carcinoma de mama, pulmão, estômago, tireóide, ovário e colo uterino. Essa versatilidade permite que o CEA seja utilizado como uma ferramenta auxiliar no diagnóstico clínico, bem como na supervisão do estágio da doença. (Naoum, P. C., 2018) No Brasil, a dosagem do CEA é frequentemente empregada para monitorar pacientes com câncer colorretal após intervenções cirúrgicas e durante tratamentos quimioterápicos. Os níveis elevados de CEA podem indicar não apenas a presença

de neoplasias malignas, mas também a eficácia do tratamento e a possibilidade de recorrência da doença. Contudo, é importante ressaltar que o CEA não é específico para câncer e pode estar elevado em condições benignas e em fumantes, o que requer uma interpretação cuidadosa dos resultados. Assim, a utilização do CEA no contexto clínico proporciona informações valiosas sobre o estado da doença e pode guiar decisões terapêuticas, contribuindo para um manejo mais eficaz do câncer. (BEZERRA, T. V., 2022)

Conforme resultados expostos no Quadro 1, Oliveira et al. (2020) demonstraram que, no câncer de próstata, o PSA (antígeno prostático específico) é o principal biomarcador, eficaz na detecção de alterações prostáticas por meio da dosagem sérica, auxiliando no diagnóstico e prognóstico da doença. No entanto, seus níveis podem variar conforme a idade e as características individuais do paciente, destacando a necessidade de exames complementares para um diagnóstico mais preciso. Um diferencial dessa metodologia é sua natureza não invasiva, que ajuda a superar barreiras interpessoais enfrentadas por muitos homens. O exame é feito com uma amostra de sangue e, se houver anormalidades, o paciente pode ser encaminhado para um toque retal ou exames de imagem para um diagnóstico seguro (Oliveira et al., 2020). Em contrapartida, Mucarbel et al., 2020, mostraram que é necessário aprofundar os estudos para melhorar a sobrevida dos pacientes e a eficácia dos tratamentos, pois a detecção precoce do câncer de próstata é crucial para o sucesso terapêutico e melhores desfechos clínicos. (Oliveira et al., 2020)

O trabalho de Piñero et al., 2020 mostrou que, embora a alfafetoproteína (AFP) seja o principal biomarcador do carcinoma hepatocelular (CHC), sua elevação ocorre geralmente em estágios mais avançados da doença. Embora útil na detecção, a AFP não é exclusiva para o câncer, podendo estar elevada em doenças hepáticas crônicas e inflamações. Apesar dessas limitações, a AFP é valiosa para avaliar o progresso dos pacientes e monitorar a eficácia do tratamento, apresentando maior sensibilidade que outros biomarcadores. No entanto, sua ampla utilização pode afetar a precisão de outros marcadores tumorais, evidenciando a necessidade de avanços científicos para aumentar a especificidade na detecção do CHC. A combinação de métodos diagnósticos e o desenvolvimento de novos biomarcadores são essenciais para melhorar a prática clínica e garantir diagnósticos mais confiáveis e melhores resultados no tratamento. (Piñero et al., 2020, MARCÍA

FUENTES, J.; 2024)

O câncer de cabeça e pescoço (HNSCC) é marcado pela ausência de marcadores específicos e métodos eficazes de prognóstico. Recentemente, identificou-se uma desregulação metabólica que sugere uma via metabólica prognóstica (MP). Nesse contexto, um biomarcador tumoral do HNSCC foi associado à via metabólica de 6-mercaptopurina (6 MP), que pode avaliar a predisposição dos pacientes à neoplasia por meio de testes com alta sensibilidade e especificidade. A correlação entre a desregulação metabólica e a situação clínica dos pacientes revela uma eficiência prognóstica significativa, permitindo prever a sobrevida e monitorar a resposta ao tratamento. Essa abordagem torna possível detectar o risco prognóstico da doença, complementada pela análise de regressão de Cox em diferentes subgrupos. (Xing L et al., 2020) Esses avanços ressaltam a importância da pesquisa em biomarcadores metabólicos no HNSCC, oferecendo novas perspectivas para o diagnóstico e tratamento da doença, além de contribuir para um manejo clínico mais personalizado e eficaz. (Budach V., 2019)

O trabalho de Jotic et al., 2022 revelou que a partir de um olhar sobre a pesquisa de linfócitos infiltrantes de tumor, especificamente os tipos CD4+ e CD8+, tem mostrado um grande potencial no rastreamento do câncer de laringe, com elevações nos níveis dessas células apresentando um forte preditivo prognóstico. Essa conclusão foi alcançada através da medição de citocinas, como IL-6 e IL-8, e da realização de análises estatísticas unificadas e multivariadas, incluindo fatores prognósticos e análise de regressão unificada de Cox. O foco dessas análises foi a sobrevida global (SG) e a sobrevida específica da doença (SDS).

Os dados indicam que os índices que supostamente funcionam como marcadores tumorais estão correlacionados com a eficiência da sobrevida dos pacientes, tanto de forma global quanto específica para o câncer. Observou-se que os níveis elevados de IL-6 não influenciam a sobrevida, enquanto a elevação dos níveis de IL-8 está associada a uma maior sobrevida global em estágios avançados da neoplasia, conforme evidenciado pela análise unilateral. Contudo, a alta concentração de IL-8 na sobrevida específica da doença não demonstrou ser um bom preditivo para o câncer de laringe. (Borsetto D., 2021)

Adicionalmente, os linfócitos CD4 + e CD8 + em altos índices garantem uma melhor sobrevida tanto na SG quanto na SDS. Por outro lado, os valores de IL-6 e PCR não se mostraram bons preditores prognósticos. Assim, conclui-se que há uma

necessidade urgente de estabelecer um conjunto mais robusto de biomarcadores para aprimorar a análise e a escolha terapêutica no tratamento do câncer de laringe. Essa abordagem pode contribuir significativamente para o manejo clínico e para a melhoria dos desfechos dos pacientes. (Jotic et al., 2022)

No contexto dos distúrbios orais potencialmente malignos (OPMDs) e do carcinoma espinocelular oral (OSCC), os biomarcadores foram obtidos por meio da extração de RNA e análise da expressão de miRNA. A pesquisa foi realizada com três grupos: um voltado para OPMD, outro para OSCC e um grupo controle com amostras saudáveis. Entre os miRNAs estudados, incluindo miR-21, miR-31, miR-138, miR-145, miR-184 e miR-424, a análise em tempo real por PCR revelou diferenças estatísticas significativas nos níveis de expressão dos miRNAs 138 e 424 entre os três grupos. (Yete, S. , 2020)

Os resultados mostraram que as amostras com OSCC e OPMD apresentaram níveis diminuídos de miRNA 138 e 424 em comparação com o grupo controle saudável. Além disso, nas amostras de plasma, os níveis dos miRNAs mostraram-se baixos em todos os grupos analisados. A biópsia líquida da saliva emergiu como uma ferramenta principal na identificação dos biomarcadores tumorais, corroborando para o diagnóstico de OSCC e OPMD. (Quirico L., 2020)

Esses achados sugerem que a avaliação da expressão de miRNAs pode ser uma abordagem promissora para o diagnóstico precoce e a monitorização do progresso das doenças orais malignas. A identificação de perfis específicos de expressão de miRNAs pode não apenas auxiliar no diagnóstico, mas também contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. A continuidade da pesquisa nessa área é fundamental para validar esses biomarcadores e aprimorar as intervenções clínicas em pacientes com OPMDs e OSCC. (Rocchetti et al., 2024)

A Tetraspanina co029 humana, estudada por Coutinho et al., 2022, uma proteína transmembrana de 31 kDa, tem se mostrado promissora no rastreamento do câncer colorretal. As tetraspaninas são moléculas de superfície celular que atuam como proteínas ou glicoproteínas, com um perfil específico de transcrição do DNA em RNA mensageiro, sendo traduzidas em proteínas, um processo conhecido como expressão gênica. A eficácia do biomarcador TSP co029 foi comprovada por meio da expressão nativa em células hospedeiras de *Escherichia coli*, onde a proteína recombinante de 31 kDa foi expressa positivamente.

Diversas técnicas foram empregadas neste estudo, incluindo Western blotting, ELISA, sequenciamento genético, imuno-histoquímica e microscopia fluorescente e confocal. O biomarcador demonstrou afinidade com anticorpos monoclonais (mAbs), que são utilizados como medicamentos em tratamentos oncológicos (Vidal, T. J., 2018). A TSP co029, tanto na forma nativa quanto na recombinante, foi expressa na superfície das células do câncer colorretal humano, servindo como um forte preditor da neoplasia. (Assis Jéssica V., 2023)

A análise da progressão da doença e a funcionalidade na escolha terapêutica foram facilitadas pela presença deste biomarcador. Os resultados indicam que a TSP co029 pode ser um componente valioso na avaliação da resposta ao tratamento, contribuindo para o manejo clínico do câncer colorretal. A pesquisa contínua sobre essa tetraspanina pode levar ao desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas, aprimorando as opções disponíveis para pacientes com essa condição. (Coutinho et al., 2022)

O cistoadenocarcinoma seroso ovariano (OSC) está associado ao biomarcador de metilação de cinco DNAs, que se mostra promissor para um melhor prognóstico. Em um estudo realizado com pacientes diagnosticados com a doença, os dados foram divididos em conjuntos de validação e treinamento. A análise de regressão de Cox, aplicada aos dados de treinamento, revelou informações significativas sobre a sobrevida global dos pacientes. (Vicente, G.F., 2024)

O método Kaplan-Meier foi utilizado para visualizar os riscos variáveis de desenvolvimento do OSC ao longo do tempo. Além disso, o gráfico de ROC (Receiver Operating Characteristic) demonstrou que a metilação dos cinco DNAs apresenta maior sensibilidade e especificidade em comparação a outros marcadores tumorais, evidenciando seu potencial como um preditor positivo da sobrevida prognóstica. Importante destacar que essa metilação não apresentou correlação com a variação de idade ou estágio da doença, tornando-se uma ferramenta valiosa para a seleção do tratamento mais adequado. (RIGÃO, Maria Helena; 2020)

Esses resultados sugerem que a metilação do DNA pode ser um biomarcador eficaz na prática clínica, contribuindo para o diagnóstico precoce e a personalização das abordagens terapêuticas no cistoadenocarcinoma seroso ovariano. A continuidade da pesquisa nessa área é essencial para validar esses achados e aprimorar as estratégias de manejo clínico para pacientes com OSC. (Guo et al., 2018)

A Cromogranina A (CHGA) é um gene humano localizado no cromossomo 14q32.12, que codifica uma proteína de 31 kDa e pertence à família das graninas. Essa proteína é encontrada em grânulos secretores e desempenha um papel importante em várias funções neuroendócrinas. Um estudo investigou o polimorfismo genético da região codante do CHGA, especificamente a variante Glu264Asp, em pacientes com câncer papilífero da tireoide (CPT) submetidos ao tratamento com iodeto de sódio radioativo (I131). (Chen S., 2024)

O estudo foi realizado por meio de um desenho transversal, descritivo e de caso-controle, envolvendo a extração de DNA e genotipagem, além da análise de características clínicas e estatísticas. Os resultados mostraram que a maioria dos pacientes com CPT apresentava o genótipo GG, e houve uma diferença estatística significativa na distribuição alélica entre os grupos de pacientes e controles saudáveis. O alelo G foi identificado como um fator de risco três vezes maior para o desenvolvimento do CPT. (SIQUEIRA, JWS., 2020)

Além disso, a genotipagem revelou uma correlação entre o genótipo GG e a elevação dos níveis de TSH (hormônio estimulante da tireóide) nos pacientes. Níveis elevados de TSH têm sido associados a estágios mais agressivos da doença. Apesar de não terem sido observadas associações significativas entre os níveis de tireoglobulina e IMC (índice de massa corporal), a presença do alelo G sugere um risco aumentado para o câncer. (GRANZOTTO, L F., 2020)

A Cromogranina A é secretada por neoplasias endócrinas e está envolvida na produção de hormônios como ACTH, FSH, GH, LH e TSH. As associações entre o polimorfismo do CHGA e a concentração sérica de TSH foram consideradas marcadores essenciais para o diagnóstico precoce do CPT. A predominância feminina entre os portadores de CPT destaca a importância da CHGA como um biomarcador que pode contribuir para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e auxiliar na escolha terapêutica adequada. (Gontijo BR et al., 2022)

A análise de amostras de pacientes com câncer pancreático, em comparação com controles, foi realizada utilizando o método de quimioluminescência para dosagem do marcador CA 19-9 no pré-operatório. Além disso, a expressão de B7-H4 nos tecidos do câncer de pâncreas foi avaliada por imuno-histoquímica, indicando a validade desses biomarcadores tanto para diagnóstico quanto para prognóstico. A combinação dos biomarcadores CA 19-9 e B7-H4 mostrou-se superior em comparação à análise isolada, com a curva ROC (Receiver Operating

Characteristic) demonstrando um elevado valor de sensibilidade e especificidade para a detecção do carcinoma pancreático. (Si, S., 2022)

Os resultados indicaram que o B7-H4, em particular, se destacou como um melhor preditor prognóstico em relação ao CA 19-9. Enquanto o CA 19-9 apresentou alta sensibilidade, sua especificidade foi considerada menor. Em contrapartida, o marcador tumoral B7-H4 demonstrou maior especificidade e menor sensibilidade. Essa diferença sugere que a utilização combinada dos dois biomarcadores pode proporcionar uma sensibilidade semelhante ou até superior quando apenas o B7-H4 é considerado. (BARBOSA, LB da S.; 2024)

Esses achados ressaltam a importância da detecção combinada de CA 19-9 e B7-H4 na prática clínica, oferecendo uma abordagem mais robusta para o diagnóstico e prognóstico do câncer pancreático. A utilização desses biomarcadores pode levar a uma melhor estratificação dos pacientes e à escolha de tratamentos mais adequados, contribuindo assim para melhores desfechos clínicos. (Xu X et al., 2019)

O câncer de pulmão (CP) apresenta alterações moleculares significativas, incluindo mutações que promovem o crescimento e a proliferação celular, evidenciando a heterogeneidade da doença. As células-tronco cancerosas (CSC) são responsáveis pelo crescimento tumoral e pela resistência a terapias, o que torna a identificação de biomarcadores essencial para o diagnóstico e tratamento. Neste contexto, os aptâmeros se destacam como uma abordagem promissora, devido à sua natureza não proteica, que os torna resistentes à degradação enzimática e proporciona boa especificidade, comparável à eficácia dos anticorpos monoclonais. (Lino, C. R.; 2022)

A seleção de aptâmeros foi realizada por meio da técnica SELEX (Systematic Evolution of Ligands by Exponential Enrichment), que envolve a elevação sistemática de ligantes através de combinações sequenciais aleatórias de oligonucleotídeos de DNA ou RNA. A especificidade dos aptâmeros foi avaliada in vitro com antígenos expressos na superfície celular, utilizando também a imunofluorescência para analisar as ligações. (Ayob, A. Z., 2018)

O SELEX resultou na identificação de oito aptâmeros estáveis e específicos para o CP, que foram submetidos a análises adicionais por citometria de fluxo. Esses aptâmeros mostraram-se eficazes em distinguir entre dois tipos de adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas, especificamente as linhagens A549 e H1299

(NSCLC). Apesar do avanço representado pela descoberta desses aptâmeros, a porcentagem limitada de ligações positivas observadas destaca a necessidade de continuidade nos estudos para aprimorar a detecção das células tumorais e validar melhor as amostras clínicas de pacientes com CP. (Wieleba, Irena & Wojas, 2020)

Essas investigações são fundamentais para o desenvolvimento de novas estratégias diagnósticas e terapêuticas no combate ao câncer de pulmão, contribuindo para um manejo mais eficaz da doença e potencialmente melhorando os desfechos clínicos dos pacientes. (BARANOVA, Juliana et al., 2021)

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Denomina-se que os biomarcadores possuem um grande potencial em todos os ciclos do câncer mas para que sua aplicabilidade na prática clínica se torne possível é necessário um grande avanço em pesquisa científica para indicarem com maior sensibilidade e especificidade as alterações sinalizadoras de neoplasias, onde não haja variações em função de faixa etária ou presença de outras patologias.

Sendo assim, os biomarcadores tumorais, amplamente utilizados em exames laboratoriais, já exerce grande potencial diagnóstico, mas ainda necessita de um conjunto de exames complementares para confirmar seu indicativo, como por exemplo, os exames de imagens. Nesse caso tem-se normalmente resultados com maiores confiabilidades, precisão e exatidão em seus rastreios em determinados tipos de cânceres em fase de diagnóstico, prognóstico, estágio da doença, sobrevida, juntamente com métodos de escolha terapêutica e avaliação de resposta ao tratamento.

A partir dos dados da literatura explorada neste artigo foi possível inferir que futuramente, com avanços científicos, trabalhos de pesquisa sobre os biomarcadores de forma mais tecnológica, se mostrarão como uma metodologia robusta para o prognóstico e também como preditor do tipo de câncer, podendo melhorar assim parâmetros de sobrevida e diminuição dos índices de mortalidade que ainda são encontrados nos dias atuais.

REFERÊNCIAS

1. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA INCA, (2022).**O que é câncer?** <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>.
2. BOARETTO, Naiara et al.;(2023)**Câncer:uma revisão integrativa por estudantes de medicina**. Boletim do Curso de Medicina da UFSC,v.9,n.2. DOI: 10.32963/bcmufsc.v9i2.6402.
3. PFIZER.;(2019)**Metástase-quando o câncer se espalha pelo organismo**. <https://www.pfizer.com.br/noticias/ultimas-noticias/metastase-quando-o-cancer-se-espalha-pelo-organismo>.
4. REZENDE, I. P. et al.;(2022)**Metastasis: clinical management and intensive care of cancer pain**. Research, Society and Development,v.11,n.12,e412111234843. DOI:10.33448/rsd-v11i12.3484.
5. SANTOS, M. de O. et al.;(2023)**Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025**.Revista Brasileira de Cancerologia,v.69,n.1,p.e213700. DOI:10.32635/2176-9745.RBC.2023v69n1.3700.
6. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (BRASIL).;(2022)**Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil/Instituto Nacional de Câncer**.RJ:INCA.<https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil>.
7. NOGUERA, R. et al.;(2020)**Una visión integral del cáncer (III). Evaluación de nuevos biomarcadores y posibilidades de intervención [An integral view of cancer (III). Evaluation of new biomarkers and treatment strategies]**. Revista Española de Patología,v.53, n.2,p.88-99.
8. DE CASSIA ROSA DE JESUS, J. e Rocha Oliveira, C.J.;(2020)**Marcadores moleculares tumorais**.Revista Brasileira de Ciências Biomédicas,v.1,n.1,p.43-49. DOI:10.46675/rbcm.v1i1.8.
9. NAOUM, P.C.; NAOUM, F.A.;(2018)**Marcadores Tumorais-Uma Revisão até 2018**. Academia de Ciência e Tecnologia.
10. NIH-NATIONAL CANCER INSTITUTE.;**Tumor Markers**(Revisado, 2023).<https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-markers-fact-sheet>.
11. UFRGS;Faculdade de Medicina;Departamento de Ginecologia e Obstetrícia;Organizadores:Janete Vettorazzi et al.;(2023)**PROMOÇÃO E**

PROTEÇÃO DA SAÚDE DA MULHER - ATM 2026/2.Porto Alegre,UFRGS.

- 12.ADDISSOUKY, T.A.; et al.:(2023)**Desenvolvimento de um novo teste diagnóstico não invasivo baseado em soro para detecção precoce de câncer colorretal.** American Journal of Clinical Pathology,v.160,n.1,p.S17.
- 13.NAIR,M. et al.:(2018)**Cancer molecular markers: A guide to cancer detection and management.**In Seminars in cancer biology,v.52,p.39-55,Academic Press.
- 14.Quang M.T., et al.:(2024)**O potencial dos microRNAs em estratégias diagnósticas e terapêuticas do câncer: uma revisão narrativa.** JoBAZ,v.85,n.7,p.1-10.
- 15.TONETO,M.G.et al.:(2018)**Análise da expressão imuno-histoquímica do fator tecidual no carcinoma gástrico: correlações com prognóstico e sobrevida.** Revista Do Colégio Brasileiro De Cirurgiões,v.45,n.6,e2030.
- 16.ELE, Z.et al.:(2020)**Uma revisão sobre métodos para diagnóstico de células e tecidos de câncer de mama.** Prolífico Celular,v.53,e12822.
- 17.Oliveira,E.de S.et al.:(2020)**Clinical Overview of Patients Submitted to the Dosage of Specific Prostatic Antigen (PSA).**Research Society and Development,v.9,n.9,p.e423997183.
- 18.PIÑERO,F. et al.:(2020)**Biomarcadores no carcinoma hepatocelular: diagnóstico, prognóstico e avaliação da resposta ao tratamento.**Células,v.9,n.6,p.1370.
- 19.XING,L.et al.:(2020)**A transcriptional metabolic gene-set based prognostic signature is associated with clinical and mutational features in head and neck squamous cell carcinoma.** J Cancer Res Clin Oncol,v.146,n.3,p.621-630.
- 20.JOTIC,A.et al.:(2022)**Células imunes e biomarcadores bioquímicos em câncer avançado de laringe.** Dose-resposta.,v.20,n.3,p.1-10.
- 21.ROCCETTI,F.et al.:(2024)**Análise de expressão de microRNAs circulantes na saliva e no plasma para a identificação de biomarcadores clinicamente relevantes para carcinoma espinocelular oral e distúrbios potencialmente malignos orais.**Cânceres,v.16,n.17,p2990.
- 22.COUTINHO,L.et al.:(2022)**Expressão de tetraspanina co029 como biomarcador tumoral para preparação de anticorpos monoclonais: avaliação antigênica em células de câncer colorretal.** Brazilian Journal of

- Oncology,v.18,p1-9.
23. GUO,W.et al.:(2018)**Uma assinatura de metilação de cinco DNA atua como um novo biomarcador prognóstico em pacientes com cistoadenocarcinoma seroso ovariano.** Clin Epigenet,v10,p142.
24. GONTIJO,B.R.et al.:(2022)**Associação do polimorfismo genético da Cromogranina A com pacientes portadores de câncer de tireoide.** REVISA,v1,n4, p 630-639.
25. XU,X.et al.:(2019)**Combined detection of CA19-9 and B7-H4 in the diagnosis and prognosis of pancreatic cancer.** Cancer Biomark,v25,n3,p 251-257.
26. BARANOVA,J.et al.:(2021)**Desenvolvimento de aptâmeros como ferramenta de diagnóstico para câncer de pulmão.** p86-90.Workshop do Programa de Mestrado Profissional Tecnologia em Química e Bioquímica da USP - Blucher. ISBN9786555501407.
27. CABRAL,P.R.F.et al.:(2020)**Use of tumor markers for câncer diagnosis: a literature review.**Research Society and Development,v9,n11,p.e83891110601. DOI10,.33448/rsd-v9i11,.10601.
28. CARVALHO,P.V.P.et al.:(2022)**Biomarcadores de câncer: atualizações nos biomarcadores mais prevalentes no Brasil no triênio de 2020-2022.** Tudo é Ciência:Congresso Brasileiro de Ciências e Saberes Multidisciplinares, n1, p1–9. DOI10,.47385/tudoeciencia,.176.
29. BEZERRA,T.V. et al.:(2022)**Marcadores tumorais para diagnóstico do câncer.** <http://tcc.fps.edu.br:80/jspui/handle/fpsrepo/1439>.
30. MUCARBEL,I.M.G. et al.:(2020)**A importância do exame PSA – antígeno prostático específico – para a prevenção do câncer de próstata.** Brazilian Journal of Development,v6,n12,p94184–94195.
31. MARCÍA FUENTES,J.et al.:(2024)**Uso de Biomarcadores de Alfa-fetoproteína(AFP) para Detecção de Câncer.**Revista Científica Multidisciplinar Ciência Latina,v8,n4,p10706-10718.
32. BUDACH,V. et al.:(2019)**Novel prognostic clinical factors and biomarkers for outcome prediction in head and neck cancer: a systematic review.** Lancet Oncol.,v20,e313–e326.
33. BORSETTO,D.et al.:(2021) **Prognostic Significance of CD4+ and CD8+ Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Head and Neck Squamous Cell**

- Carcinoma: A Meta-Analysis.** Cancers (Basel),v13,n4,p781.
34. YETE, S. et al.;(2020)**MicroRNAs no câncer oral: biomarcadores com potencial clínico.** Oral Oncology,v110,p105002.
35. QUIRICO, L. et al.;(2020)**The power of microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers in liquid biopsies.** Cancer Drug Resist.,v3,n2,p117-139.
36. VIDAL, T.J. et al.;(2018)**O mercado brasileiro de anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento do câncer.** Cadernos De Saúde Pública,v34,n12,e00010918.
37. ASSIS, Jéssica V. et al.;(2023)**Pathological Response and Gene Expression in Rectal Cancer Neoadjuvant Therapy.** SciBase Oncol.,v1,n1,p1005.
38. VICENTE, G.F. et al.;(2024)**Implicações da epigenética no desenvolvimento e tratamento do câncer: análise do papel da epigenética na biologia do câncer e suas implicações terapêuticas.** Journal Archives of Health,v5,n5,e2402.
39. RIGÃO, M.H. et al.;(2020)**Análise de sobrevivência-Aplicação do modelo de regressão de Cox.** Ciência e Natura,v29.
40. CHEN, S. et al.;(2024)**Construction of a new tool for predicting cancer-specific survival in papillary thyroid cancer patients who have not received surgery.** Front Endocrinol (Lausanne),v15,e1417528.
41. SIQUEIRA, J.W.S. et al.;(2020)**Associação do polimorfismo genético da cromogranina a (chga) e câncer de tireoide.** Revista Multidisciplinar em Saúde,v1,n1,p12-12.
42. GRANZOTTO, L.F. et al.;(2020)**Carcinoma papilífero da tireoide, uma abordagem diagnóstica não usual: relato de caso.** Revista Médica UFC,v60,n4,p54-56.
43. SI, S. et al.;(2022)**Co-deficiência de B7-H3 e B7-H4 identifica alta infiltração das células T CD8 + e melhor prognóstico no câncer pancreático.** BMC Cancer,v22,p211.
44. BARBOSA, L.B. da S. et al.;(2024)**Avanços no diagnóstico do Tumor Pancreático: o papel emergente do biomarcador CA19-9.** Revista Br Revisão Saúde,v2,e69298.
45. LINO, C.R.;(2022)**Detection of non-small cell lung cancer using a DNA based biosensor.** <http://hdl.handle.net/10348/11391>.

46. AYOB, A.Z. et al.; (2018) **Cancer stem cells as key drivers of tumour progression.** Journal of Biomedical Science, v25, n1, p20.
47. WIELEBA, I. et al.; (2020) **Aptamers in Non-Small Cell Lung Cancer Treatment.** Molecules, v25, p3138.