

*IMUNOLOGIA DOS ANTÍGENOS ONCOFETAIS:
CARCIOEMBRIONÁRIO E ALFAFETOPROTEÍNA*

Immunology of Oncofetretic Antigens: Carcioembriation and Alphafetoprotein

Ariane Zulato

Flávia Sypniewski

Franciela de Melo

Ingrid Vendramin

Julia Cardoso Orilio
juliaorilio@hotmail.com

Katheleen Kravicz

Stephanie Paola Carvalho

RESUMO

O “crescimento celular anormal no organismo” pode ser uma definição bem simples sobre o câncer. O caminho para a cura é descobrir o que influencia esta proliferação celular anormal. Atualmente a identificação precoce enquanto o tumor ainda é pequeno e assintomático é o caminho mais perto para a chance de tratamento e cura do indivíduo afetado. Os marcadores tumorais são substâncias produzidas em resposta ao tumor que pode ser utilizada para diferenciá-la do tecido normal ou para a detecção de um tumor com base nas dosagens de sangue ou secreções. Essa substância pode ser encontrada em líquidos corpóreos, tecidos e células, com a capacidade de ser dosada quantitativa e qualitativamente por métodos químicos, imunológicos ou de biologia molecular, para a detecção da presença de um câncer. Os antígenos oncofetais são produzidos durante o desenvolvimento fetal, sua concentração decresce para níveis muito baixos ou expira após o nascimento e normalmente não está presente em adultos saudáveis, mas reaparece em pacientes com câncer; existem dois antígenos mais conhecidos, são eles: Alfafetoproteína, uma proteína séria fetal. Sintetizada pelo saco vitelino e hepatócitos fetais, sendo em menor grau nos rins e trato gastrointestinal. Uma alta concentração dessa proteína é encontrada em pacientes, que apresentam o hepatoma primário e tumores de células germinativas derivadas do saco vitelino. Também pode ser encontrada transitoriamente elevada, durante a gravidez ou em certas hepatopatias benignas; e o antígeno Carcinoembrionário, uma glicoproteína oncofetal, expressada pelos tecidos normais durante os primeiros seis meses da vida fetal. Em situações normais é eliminado pelo intestino. Em desordens benignas e malignas do trato gastrointestinal, pode ser detectado no sangue circulante. Amplamente aceito como auxiliar no monitoramento do câncer, CEA não deve ser visto como um marcador tumoral específico, pois ele é secretado em pequenas quantidades por certos tecidos normais durante toda a vida adulta. A análise laboratorial dos antígenos oncofetais, baseia-se principalmente na dosagem imunométrica do soro e auxiliam o clínico no diagnóstico e conduta terapêutica eficaz.

Palavras- Chave: Marcador. Tumoral. Oncofetais. Alfafetoproteína. Carcinoembrionário. Análise. Laboratorial.

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais (ou biológicos) são macromoléculas presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, onde a alteração em suas concentrações está relacionada com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. Estas substâncias servem como um indicador da presença do câncer, e podem ser produzidas em resposta à presença do tumor, pelo organismo ou pelo próprio tumor. Em sua maioria os marcadores tumorais são proteínas ou pedaços de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Estes podem ser caracterizados ou quantificados por meios bioquímicos ou imunohistoquímicos no tecido ou no sangue (também por testes genéticos para pesquisa de oncogenes).

Alguns marcadores tumorais são a expressão de substâncias normalmente presentes em tecidos embrionários, mas ausentes no tecido adulto. São denominados de antígenos oncofetais e se constituem em proteínas presentes em altas concentrações no soro de fetos, declinando rapidamente e até desaparecendo logo após o nascimento. Nos pacientes com alguns tipos de câncer, estas proteínas reaparecem em circulação, demonstrando que certos genes foram reativados como decorrência da transformação neoplásica das células. Os marcadores oncofetais mais frequentemente utilizados são o antígeno Carcinoembrionário e a Alfafetoproteína.

Este antígeno Carcinoembrionário (CEA), é uma glicoproteína oncofetal, expressada pelos tecidos normais durante os primeiros seis meses da vida fetal. Em situações normais é eliminado pelo intestino. Em desordens benignas e malignas do trato gastrointestinal, pode ser detectado no sangue circulante. Amplamente aceito como auxiliar no monitoramento do câncer, CEA não deve ser visto como um marcador tumoral específico, pois ele é secretado em pequenas quantidades por certos tecidos normais durante toda a vida adulta. E a Alfafetoproteína (AFP), trata-se de uma molécula produzida durante a formação do embrião e do feto. Serve para diagnosticar ou para monitorar carcinoma hepatocelular e tumores de células germinais; avaliação de risco para defeitos no tubo neural e outros defeitos no útero.

Entre os principais marcadores tumorais estão: AFP (alfaproteína); Cromogranina A; BTA (antígeno tumoral da bexiga); Telomerase; NMP22 (proteína da matriz nuclear);

Cyfra 21.1; PAP (Fosfatase Ácida Prostática); CA 72.4; β -HCG (gonadotrofina coriônica humana); CA 125; CA 15.3; CA 19.9; CA 27.29; CA 50; Calcitonina; Catepsina D; CEA (antígeno carcinoembrionário); C-erbB-2 (oncogene); LDH (desidrogenase láctica); K-ras; NSE (Enolase Neurônio Específica); PSA (antígeno prostático específico); p53 e β 2-Microglobulina.

Utilizam-se marcadores tumorais com a finalidade de: triagem populacional, diagnóstico diferencial em paciente sintomático, estabelecimento do diagnóstico, monitorização da eficiência terapêutica, localização de metástases, tratamento (imurradioterapia) e detecção precoce da recorrência, estes são de grande e importância na utilidade patológica e diagnóstica do homem.

O objetivo dessa pesquisa é realizar uma revisão bibliográfica sobre marcadores tumorais, mais especificamente os antígenos oncofetais: Alfafetoproteína e o Carcinoembrionário que podem ser detectados no soro, auxiliando na detecção de doenças presentes no feto ou no indivíduo adulto.

METODOLOGIA

A determinação de AFP é feita no soro por no soro por dosagem imunométrica usando um marcador radioativo ou uma enzima com limite 1-2 $\mu\text{g/l}$ onde o valor de referência para indivíduos saudáveis, são níveis abaixo de 10 $\mu\text{g/l}$. Mas no caso de gestação, hepatites e cirrose, encontra-se uma elevação estão dos níveis de Alfafetoproteína no soro (BURTIS 2011). A maioria dos pacientes com estas doenças possui níveis abaixo de 200 $\mu\text{g/l}$. Em estados iniciais de carcinoma hepático, onde o tumor mede até 5 cm, a detecção de AFP é bastante útil, pelo fato da concentração produzida ser proporcional ao tamanho do tumor, com isto é utilizada no monitoramento de células cancerígenas. As oscilações da AFP após a terapia indicam se o tratamento foi eficaz ou não. A gonadotrofina coriônica humana, combinada com as dosagens de AFP no soro, pode garantir um resultado mais preciso para acompanhar os tumores derivados de células germinativas. Os picos elevados de qualquer um dos marcadores expressa reincidência da doença ou evolução para metástase (BURTIS, 2012).

O CEA pode ser detectado no soro por imunoensaio (dosagem imunométrica), utilizando-se um anticorpo monoclonal ou policlonal, ou os dois que neste caso usa-se o imunoensaio automatizado. O limite de detecção de CEA é de 3 $\mu\text{g/l}$ em pacientes saudáveis

não fumantes e cerca de 5 µg/l para fumantes, dependendo do método (BURTIS, 2011). A heterogeneidade do CEA é mostrada com o uso de focagem isoelétrica por eletroforese para separar as variantes. Condições benignas como cirrose, enfisema pulmonar, pólipos retais, doença mamária benigna e colite ulcerativa podem elevar os níveis de CEA. Em diversos processos tumorais o CEA apresenta-se em níveis altos como: carcinoma colorretal, pulmonar, gástrico, mamário, pancreático, ovariano e uterino. Por esta razão não é utilizado como teste de triagem. O CEA tem utilidade maior no acompanhamento de câncer de mama e pulmonar, durante a terapia e para detecção de metástase óssea ou pulmonar (BURTIS, 2012).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Antígenos Oncofetais

Os antígenos oncofetais são proteínas que possuem a capacidade de elevar as suas concentrações, na presença de um tumor ao organismo e em tecidos normais durante o desenvolvimento fetal. Após a vida fora do útero, acredita-se que os genes que produzem essas proteínas permanecem “calados” durante o processo de desenvolvimento do indivíduo e apenas tornam-se ativos na presença das células cancerígenas. Com base nas técnicas de detecção, permanece claro o conceito de que a sua expressão em adultos não permanece limitada na presença de transformações malignas e em diversas condições inflamatórias (ROBBINS; COTRAN, 2010). Para identificação dessas proteínas na prática clínica são utilizados anticorpos específicos, na detecção de histopatológica de tumores e acompanhamento da evolução e tratamento desta patologia. Neste caso os antígenos oncofetais mais utilizados na prática clínica são a Alfafetoproteína e o Carcinoembrionário (ABBAS, 2015).

Alfafetoproteína

A Alfafetoproteína (AFP) foi descoberta na terceira era dos marcadores tumorais no ano de 1963, por Ambelev e colaboradores. A partir de pesquisas realizadas no soro de camundongos com doença hepática, após alguns anos foi detectada pela primeira vez em humanos com câncer hepatocelular. Por estar presente em grandes quantidades durante o desenvolvimento fetal, juntamente com o antígeno Carcinoembrionário possuem o termo “marcadores tumorais associados ao desenvolvimento” (BURTIS, 2011).

É uma proteína sérica fetal com peso molecular de aproximadamente 69.000 daltons, na qual possui propriedades físico-químicas semelhantes à albumina. No feto, essa proteína é sintetizada pelo saco vitelino e hepatócitos fetais, sendo em menor proporção nos rins e no trato gastrointestinal. Durante a gravidez, esse marcador se eleva no soro materno, devido ao contato sanguíneo entre a mãe e o bebê. A concentração presente desse marcador tumoral no soro materno é 1.000 vezes menor do que encontrado no líquido amniótico, pois a mesma difunde-se nas membranas amnióticas e são transferidas via placenta para o soro da mãe. Por conta disso, anormalidades na placenta podem elevar o nível de AFP, devido ao comprometimento das membranas fetais ou na estrutura da placenta. Durante a gestação os picos de AFP ocorrem por volta de 12 a 14 semanas, durante o segundo trimestre declina em aproximadamente em 10% a cada semana do desenvolvimento fetal, enquanto no soro materno, após o segundo trimestre as concentrações de Alfafetoproteína podem aumentar até 15% por semana. (HENRY, 2008). As concentrações dessa proteína caem rapidamente durante os primeiros meses logo após o nascimento, em adultos a concentração é menor do que 10 µg/l (MARSHALL, 2013).

A AFP pode ser encontrada em quantidades elevadas no soro de pacientes que apresentam o carcinoma hepatocelular em aproximadamente 80% dos casos e em tumores de células germinativas, onde 50% dos pacientes apresentam essa elevação do marcador (BURTIS, 2011). Além disso, também pode ser encontrada transitoriamente elevada em certas condições não-neoplásicas como lesão hepática tóxica, cirrose e hepatite e em frequência menor nos carcinomas do cólon, pulmão e pâncreas (ROBBINS & COTRAN, 2010). Em casos de outras complicações obstétricas durante a gestação, a AFP também se eleva, principalmente em ameaças de aborto, baixo peso ao nascimento, oligodrâmnios e pré-eclampsia (HENRY, 2008).

Esse marcador tumoral é muito utilizado para o diagnóstico e monitoramento do carcinoma hepatocelular (CHC), segundo pesquisas essa patologia possui uma alta

prevalência na China e em alguns outros países do sudeste Asiático, a AFP tem sido amplamente usada com sucesso na triagem deste hepatoma (HENRY, 2008). Além disso, em pacientes masculinos que apresentam teratoma testicular, a AFP é utilizada para avaliar o prognóstico e monitorar a doença durante a terapia. Concentrações plasmáticas de Alfafetoproteína neste caso indicam que o tumor presente é maciço e que o prognóstico é ruim. Se a concentração da Alfafetoproteína cair rapidamente, logo após a remoção cirúrgica dos testículos, indica que a patologia era limitada apenas na região testicular (MARSHALL, 2013).

As dosagens de Alfafetoproteína combinadas com a Gonadotrofina Coriônica Humana (hCG), são necessárias para redução de erros na determinação do diagnóstico ideal, diferencial e acompanhamento de tumores de células (HENRY, 2008). Os níveis de AFP podem declinar, logo após a ressecção do câncer no fígado ou durante o tratamento dos tumores germinativos do testículo (ROBBINS; CONTRAN, 2010).

AFP tem sido utilizada na prática obstétrica, a partir da triagem do soro materno para detectar se o feto apresenta algum tipo de defeito no tubo neural, uma das malformações mais comuns e graves são a anencefalia, uma ausência da calota craniana, hemisférios cerebrais e da abóboda craniana, sendo assim letal após o nascimento e espinha bífida, um tipo de meningomielocele lombar ou cervical. Caso o bebê apresente algum tipo dessas malformações, a concentração de Alfafetoproteína se elevará no soro materno, conceito que foi relatado pela primeira vez no início da década de 1970. Este aumento significativo da proteína ocorre logo após o extravasamento do soro fetal no líquido amniótico, a partir dos vasos sanguíneos presentes em um defeito no tubo neural aberto, membranas neurais expostas e perda da proteína da urina fetal (HENRY, 2008). Nesses casos em que o feto apresenta algum defeito no tubo neural aberto, a AFP eleva-se no soro materno em 85% a 95% dos casos. Defeitos presentes na parede ventral do feto, como gastrosquise e onfalocele e doenças autossômicas recessivas, caso da necrose congênita também elevam a concentração da AFP. Mas na síndrome de Down, pode apresentar-se baixa em 30% dos pacientes, pois o rastreamento de defeitos no soro materno envolve diversos testes (BURTIS, 2011).

Na síndrome de Down, uma das malformações congênitas mais comuns em nascidos vivos, acometendo 1 a cada 700 recém-nascidos. A alfafetoproteína encontra-se

relativamente baixa no soro materno. Isto ocorre em anomalias cromossômicas, como é o caso dessa síndrome na trissomia 21 (MAESTRI, 1998). Para garantir um diagnóstico eficaz, pode-se acrescentar juntamente com a AFP o hCG (gonadotrofina coriônica humana), pois melhora a detecção laboratorial para 53% e ao adicionar o estridol, a detecção pode ser ampliada para 58% (BURTIS, 2011).

A determinação de Alfafetoproteína no soro materno é realizada através da comparação das concentrações séricas de mulheres grávidas, em que estão no segundo trimestre de gestação com os valores médios esperados de AFP. Essa concentração é denominada como múltiplos da média (MoM), no qual é baseada a partir da coletada de dados da população de referência (HENRY, 2008). Esse programa de rastreamento deve determinar as médias de AFP encontrada no soro materno entre 14 e 18 semanas de gestação. Sendo necessário que sejam semanas completas, como por exemplo, pacientes que possuem 16 semanas e seis dias de gravidez, são incluídas ao grupo das 16 semanas (BURTIS, 2011).

O programa MoM, avalia alguns fatores presentes em gestantes. Dentre os quais é o peso materno peso materno, pois a concentração de AFP pode aumentar de acordo com a variação de volume sanguíneo, conforme aumente o peso da mãe. A raça é considerada um fator relevante para medir a concentração dessa proteína, por razões desconhecidas as mulheres afro-americanas possuem uma dosagem de 10% a 15% maior de AFP, do que mulheres caucasianas. Gestações múltiplas, onde os níveis da Alfafetoproteína ficam elevados no soro materno, pois a dosagem dessa proteína será proporcional ao número de fetos, mas pode ser um problema para diagnosticar os defeitos no tubo neural, pelo fato de sua detecção ser menor em gestações que existe a presença de mais de um bebê. Outro fator a ser avaliado pelo programa MoM é a presença de diabetes melito insulino-dependente, pois mulheres portadores dessa doença, em pelo menos 20% dos casos apresentam as concentrações de AFP abaixo da população geral (HENRY, 2008).

A Alfafetoproteína, além de ser utilizada com frequência para analisar a presença de tumores e malformações fetais, também pode ser usada para determinação da idade gestacional, por ser uma determinação confiável. Sendo solicitados em situações que a determinação da idade gestacional analisada no ultra-som não entra em acordo com o cálculo do último período menstrual (HENRY, 2008).

Antígeno Carcinoembrionário

O Antígeno Carcinoembrionário foi identificado por Gold e Freedman em 1965 através de coelhos que foram imunizados com extratos de tecido canceroso de cólon humano e desenvolveram anti-soros que foram absorvidos com extratos de cólon humano normal e o nome “Carcinoembrionário” se deu devido ao antígeno ser encontrado em tecido embrionário.

Em 1972, pesquisadores confirmaram que o CEA está presente em tumores do trato gastrointestinal e no câncer de intestino, em que o nível de CEA detectado é maior do que nas outras neoplasias e diretamente proporcional ao grau de diferenciação do tumor. Alguns anos depois, outros estudos sugeriram que esse antígeno poderia ser encontrada diminuída em pacientes com doenças não malignas do fígado e do pâncreas, como cirrose, hepatite crônica e pancreatite e em tecidos e soro de pacientes com câncer brônquico, de mama e de bexiga e nesta mesma época, foi descrito a presença de CEA em tecido saudáveis durante a fase adulta.

O antígeno é uma glicoproteína de peso molecular de 200.000 daltons que faz parte do glicocálix do tumor e pode estar presente no soro de pacientes com esse tipo de neoplasia (THOMAS et al., 1990). A caracterização desta glicoproteína está relacionada a outras proteínas de diferentes tamanhos e com estruturas similares, como o NCA (antígeno de reação cruzada). Essas proteínas relacionadas foram agrupadas, juntamente com o CEA, em uma família genica que possui duas ramificações: ramificação CEACAM (molécula de adesão celular relacionada ao CEA), são ancoradas à membrana celular por meio de domínios transmembrana ou por glicofosfatidilinositol (GPI) e apresentam homologia nas suas sequências de DNA e aminoácidos relacionados à ancoragem; e ramificação PSG (glicoproteínas específicas da gravidez), são secretadas e altamente conservadas.

A família gênica CEA está incluída na família das imunoglobulinas e 29 genes já foram descritos, incluindo o CEA, pois apresenta uma série de domínios imunoglobulina-like e um domínio hidrofóbico c-terminal modificado para permitir a ancoragem à membrana celular

via GPI, que pode ser clivada por fosfolipases específicas, liberando o CEA em sua forma solúvel (BEAUCHEMIN et al., 1987; PAXTON et al., 1987).

Durante a fase embrionária, uma grande quantidade de CEA é expressa e localizada em toda a periferia das células epiteliais do intestino, o que persiste até a vigésima semana de gestação. Já na vida adulta, a expressão do CEA diminui bastante e a pouca quantidade da proteína se localiza principalmente na membrana apical do epitélio do intestino, na parte superior das cristas, esse padrão de localização é coerente com a função do CEA de molécula de adesão intercelular independente de cálcio, pois os autores observaram que o CEA promove a agregação de células cultivadas em suspensão mesmo na ausência de íons de cálcio, o que foi confirmado em outros estudos. Fatos sugerem que o CEA pode ser uma função protetora da mucosa intestinal, ao se ligarem em patógenos potencialmente perigosos (THOMAS et al., 2011).

Nos tecidos neoplásicos, a grande quantidade de proteína não se restringe apenas à membrana apical, mas se estende nas membranas adjacentes, apresentando uma localização difusa (BENCHIMOL et al., 1989). Essa localização está relacionada à perda de expressão, nas células cancerosas, da proteína ocludina, uma molécula associada às junções de oclusão (TOBIOKA et al., 2002).

Inúmeros estudos vêm discutindo o papel do CEA na progressão tumoral do câncer colorretal e de metástases no fígado, pois ele altera o microambiente tumoral interferindo na atividade dos macrófagos e também no sítio do tumor primário. O antígeno também promove a sobrevivência de células metastáticas ao protege-las contra efeitos citotóxicos de espécies reativas de oxigênio no microambiente dos sinusóides.

Diante de várias pesquisas pode-se perceber que o CEA desempenha um papel fundamental na progressão tumoral e aparecimento de metástases, além de ser utilizado como biomarcador de diversos tipos de câncer (THOMSON et al., 1969; MARTIN et al., 1976; SAKAMOTO et al., 1987; CARRIQUIRYPIÑEIRO, 1999).

Devido às suas características, o CEA também vem sendo estudado como um alvo para tratamento e diagnóstico do câncer (BEHR et al., 2002; SCHOFFELEN et al., 2010; ZHENG et al., 2011). O fato de ser superexpresso na grande maioria dos cânceres colorretal, em câncer de mama e em diversos outros tipos de neoplasia, enquanto sua presença em tecidos normais é limitada, é bastante promissor para direcionamento de drogas ou agentes de contraste. Além disso, sua expressão difusa nas membranas basolaterais das

células cancerosas em contraposição à expressão apenas na superfície luminal das células normais torna esse antígeno mais acessível para anticorpos anti-CEA administrados por via endovenosa.

A CEA pode estar elevada em diversas neoplasias, sobretudo nas do trato gastrointestinal, colo retal e pâncreas, mas também apresentar aumento em câncer de pulmão, ovário, mama e útero, necessitando, portanto, de especificidade do tecido e tipo de tumor. Os níveis de CEA também podem ser observados em doenças não neoplásicas, tais como cirrose hepática, enfisema pulmonar, doença inflamatória intestinal e outras condições benignas de mama, caracterizando a inespecificidade da proteína.

Seu valor de referência é de 3,5 ng/mL em não fumantes e 5 ng/mL em fumantes. Na presença de neoplasia maligna, níveis elevados de CEA são detectados em 9% dos teratomas de testículo, e em aproximadamente 85% dos casos de carcinoma colo retal metastático. Níveis elevados de CEA são também encontrados em outras neoplasias malignas, como por exemplo, pulmão (52% a 77%), pâncreas (61% a 68%), trato gastrointestinal (40% a 60%), trato biliar (80%), tireóide (50% a 70%), cérvix (42% a 50%) e mama (30% a 50%).

A sensibilidade do CEA oscila em torno de 40% e a especificidade, 90% a 95% para câncer colo retal; e 80% a 84% e 95% a 100% para câncer recorrente. Elevações do CEA também foram relatadas em distúrbios benignos, como: cirrose alcoólica, doença de Crohn, doenças hepáticas, doenças intestinais, doença fibrocística da mama, bronquite, tabagismo e insuficiência renal 51,52. Por conseguinte, os ensaios do CEA carecem de especificidade e de sensibilidade necessárias para a detecção de cânceres no estágio inicial. Os níveis pré-operatórios do CEA possuem algum significado para o prognóstico, visto que o nível de elevação está relacionado com a carga corporal do tumor. Em pacientes com câncer de cólon CEA-positivos, a presença de níveis elevados de CEA, dentro de seis semanas, após terapia, indica a existência de doenças residuais. A ocorrência de recidiva é indicada por um nível crescente de CEA, sendo a doença clinicamente detectável quase sempre precedida de um aumento do marcador tumoral. Os níveis séricos do CEA também são úteis para monitorizar o tratamento de câncer de mama metastático. A ASCO recomenda a dosagem do CEA a cada dois a três meses durante a quimioterapia no câncer colo retal.

CONCLUSÃO

Pode-se concluir, os marcadores tumorais são substâncias produzidas em resposta ao tumor, que são utilizados para diferenciá-lo do tecido normal ou para a detecção de um tumor com base nas dosagens de sangue ou secreções. Essas substâncias são encontradas em líquidos corpóreos, tecidos e células, com a capacidade de ser dosada quantitativamente e qualitativamente por métodos químicos ou imunológicos, para a detecção da presença de um câncer. Os antígenos oncofetais, são marcadores tumorais produzidos durante o desenvolvimento fetal, sua concentração decresce para níveis muito baixos ou expira após o nascimento e normalmente não está presente em adultos saudáveis, mas reaparece em pacientes com câncer. A análise do antígeno Carcinoembrionário e Alfafetoproteína, é fundamental para a detecção da presença de tumores. Garantindo com isso a execução de um diagnóstico de alta precisão, onde fornecerá um tratamento adequado e específico para o tumor do paciente. Ao detectar o mais precocemente a presença desses marcadores tumorais, eleva-se a probabilidade de cura.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K; LICHTMAN, A.H; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed, São Paulo: Elsevier, 2015.
- ABBAS, A.K.; KUMAR, V.; FAUSTO, N. Robins & Contran – Patologia - bases patológicas das doenças. 8. Ed. , 2010. Rio de Janeiro: Elsevier,2010.
- ALMEIDA, J; PEDROSA, N; LEITE, J; FLEMING, T; CARVALHO, V; CARDOSO, A. Marcadores tumorais: revisão de literatura. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 53, n. 3, p. 305-316, 2007.
- ANDRADE, E. O; BRIGLIA, M. F. S; ANDRADE, E. N; SILVIA, J. S; BRIGLIA, F. S. O valor da dosagem do antígeno carcinoembrionário do diagnóstico diferencial entre derrame pleural neoplásico e tuberculoso. **Revista Social Brasileira Clínica de Medicina**, v. 6, n. 2, p. 44-46, 2008
- BURTIS, A.C; ASHWOOD, E.R. **Fundamentos de química clínica**. 6. Ed. 2011. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

FERRAZ, M.L.C.G.; ANDRIOLO, A. Marcadores tumorais bioquímicos. UNIFESP, s.d. Disponível em: < http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?id_materia=105&fase=imprime > Acesso em: 12 set. 2016.

HENRY, J.B. **Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais**. 20. ed. Barueri, SP: Manole, 2008.

LOPES, M.C.P. Conjugação de anticorpo anti-antígeno carcinoembrionário a nanopartículas magnéticas: avaliação do potencial para detecção e tratamento do câncer. 2012. 163 f. Tese (Doutorado em Patologia Molecular) – Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, 2012.

MAESTRI, D.; SANSEVERINO, M.T.V.; CHEINQUER, N.; CORREA, M.C.M.; KESSLER, R.G.; MAGALHÃES, J.A.A. Alfetoproteína: valores normais no líquido amniótico entre 14 e 21 semanas. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 44, n. 4, p. 273-6, 1998.

MARCHALL, W.J.; BANGERT, S.K; LAPSLEY, M. **Química Clínica**. 7. ed. São Paulo: Elsevier, 2013.

MAYO CLINIC. Carcinoembryonic Antigen (CEA), Serum. 2012. Disponível em: < <http://www.mayomedicallaboratories.com/test-catalog/print/8521> > Acesso em 07 abr. 2017.