



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências
Curso de Biomedicina

LAURA NASCIMENTO DE OLIVEIRA

**BIOMARCADORES TUMORAIS DO SISTEMA URINÁRIO E
PRÓSTATA PRESENTES NA URINA.**

Recife
2024

LAURA NASCIMENTO DE OLIVEIRA

**BIOMARCADORES TUMORAIS DO SISTEMA DE
PRÓSTATA PRESENTES NA URINA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Co-orientador: MSc. Jonas Sérgio de Oliveira Filho

Recife
2024

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Oliveira, Laura Nascimento de .

Biomarcadores Tumorais do Sistema Urinário e Próstata presentes na urina.
/ Laura Nascimento de Oliveira. - Recife, 2024.

33 p. : il., tab.

Orientador(a): Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes

Coorientador(a): Jonas Sérgio de Oliveira Filho

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2024.

Inclui referências.

1. Amostras biológicas. 2. Rastreamento biológico. 3. Detecção de células
tumorais. 4. Líquido urinário. 5. Validade clínica. I. Lopes, Isvânia Maria
Serafim da Silva. (Orientação). II. Oliveira Filho, Jonas Sérgio de .
(Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

LAURA NASCIMENTO DE OLIVEIRA

**BIOMARCADORES TUMORAIS DO SISTEMA URINÁRIO E
PRÓSTATA PRESENTES NA URINA.**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Biomedicina da Universidade Federal de Pernambuco, como pré-requisito à obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Aprovado em: 27/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof^a. Dr^a. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Co-orientador: MSc. Jonas Sérgio de Oliveira Filho
UFPE/ Departamento de Energia Nuclear

Prof^a. Dr^a. Suelen Cristina de Lima
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

MSc. Camilla de Andrade Tenorio Cavalcanti
UFRPE/ Departamento de Biociência Animal

Suplente: Prof^a. Dr^a. Dijanah Cota Machado de Assis
UFPE/ Departamento de Biofísica e Radiobiologia

Aos meus pais, Idelmar e Laudiceia, ao meu noivo Piter, as minhas irmãs Leilanne e Luiza e a minha avó Neusa (*in memoriam*) pelo apoio e incentivo constantes.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, que neste momento de conclusão, dedico este trabalho, reconhecendo como a fonte de toda sabedoria e conhecimento. Que este estudo possa refletir não apenas o meu esforço, mas também a Sua graça abundante e a Sua bênção sobre a minha jornada acadêmica.

Agradeço à minha orientadora, Prof. Dra. Isvânia Maria Serafim da Silva Lopes com imensa gratidão, cuja orientação e sabedoria.

Agradeço ao meu coorientador Me. Jonas Sérgio de Oliveira Filho também pela participação nesse percurso, seu profissionalismo e dedicação.

Agradeço também a minha família e ao meu noivo que neste momento de realização, olho para trás e vejo cada um de vocês como pilares fundamentais no meu percurso acadêmico. Em especial aos meus pais Idelmar e Laudiceia, que em cada página deste trabalho carrega um pouco da nossa história, das lições aprendidas juntos e das memórias compartilhadas. Cada desafio superado foi também uma vitória de todos nós, e cada conquista é dedicada a vocês, meus guias e meus maiores apoiadores.

Aos meus colegas e amigos, Gabriel, Denise, Isabelle, Anderson, Endrielle, Thaisa, José Pedro, Emanuely, Karollyne, Daiane, Ianka, Nathalya entre outros que não estão citados, mas este trabalho é dedicado a cada um de vocês, cuja presença ao longo desta jornada acadêmica foi uma fonte constante de apoio, em cada desafio enfrentado, em cada momento de aprendizado compartilhado, vocês estiveram ao meu lado.

Gostaria de agradecer também ao meu quarteto de amizade de longas datas Eduarda, Esther e Gabryelle, suas palavras de incentivo, seus abraços reconfortantes e suas risadas compartilhadas foram um lembrete constante do valor da amizade verdadeira.

E por último e não menos importante aos meus filhos de quatro patas, Luck e Layla suas presenças reconfortantes, seus olhares curiosos e suas brincadeiras animadas trouxeram alegria e leveza aos dias mais desafiadores.

“Às vezes, a alegria pode ser encontrada até nos lugares mais sombrios, se apenas nos lembrarmos de acender a luz.”
- Divertidamente.

OLIVEIRA, Laura Nascimento de. **Biomarcadores tumorais do sistema urinário e próstata presentes na urina**. 2024. 33. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

RESUMO

O câncer é uma enfermidade caracterizado pelo crescimento desordenado de células propícias a desencadear novas células anômalas. A possibilidade de identificar células neoplásicas usando técnicas de genética molecular foi inicialmente demonstrada em 1991, através da detecção de células em urina de pacientes com câncer de bexiga, desde então, sucederam-se inúmeros estudos mostrando detecção de câncer através de pesquisa em plasma, saliva, fezes, líquido peritoneal e virtualmente qualquer amostra de secreção ou tecido humano, delineando-se um painel crescente de biomarcadores moleculares. Esses representam uma área de pesquisa em ascensão, com potencial significativo para o diagnóstico e monitoramento de diversos tipos de câncer, oferecendo vantagens em termos de acessibilidade, facilidade de coleta e não invasividade. Vários estudos têm identificado biomarcadores específicos na urina que podem indicar a presença de tumores, incluindo proteínas, DNA, RNA e microRNA. A detecção desses biomarcadores na urina pode ajudar na triagem, diagnóstico precoce, prognóstico e monitoramento do tratamento do câncer. Para esta revisão de literatura, os objetivos foram identificar os biomarcadores analisados em amostras de urina com previsão da agressividade do câncer, analisar a sensibilidade e especificidade desses biomarcadores. Foram utilizados artigos, da base de dados: PubMed, ScienceDirect e Google acadêmico assim como a ferramenta de pesquisa DeCS (descritores em ciências da saúde) no período entre 2013 e 2023, com as palavras-chave: "Biomarkers Tumor", "Biomarkers Cancer" e "Urine", com operadores booleanos "AND" e "OR", nos idiomas inglês e português. Para a revisão foram selecionados 7 artigos que relatam sobre a sensibilidade e especificidade. Embora os desafios relacionados ao desenvolvimento e validação de marcadores urinários sejam significativos, eles demonstram grande potencial. No entanto, ainda há trabalho a ser feito para estabelecer sua eficácia clínica e incorporação prática na rotina de diagnóstico e monitoramento do câncer.

Palavras-chave: Amostras biológicas. Rastreamento biológico. Detecção de células tumorais. Líquido urinário. Validade clínica.

OLIVEIRA, Laura Nascimento de. **Urinary system and prostate tumor biomarkers in urine**. 2024. 33. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2024.

ABSTRACT

Cancer is a disease characterized by the disordered growth of cells that are prone to triggering new abnormal cells. The possibility of identifying neoplastic cells using molecular genetic techniques was first demonstrated by. in 1991, through the detection of cells in the urine of patients with bladder cancer. Since then, numerous studies have followed showing the detection of cancer through research in plasma, saliva, feces, peritoneal fluid and virtually any sample of human secretion or tissue, outlining a growing panel of molecular biomarkers. These represent an up-and-coming area of research with significant potential for the diagnosis and monitoring of various types of cancer, offering advantages in terms of accessibility, ease of collection and non-invasiveness. Several studies have identified specific biomarkers in urine that can indicate the presence of tumors, including proteins, DNA, RNA and microRNA. The detection of these biomarkers in urine can help with screening, early diagnosis, prognosis and monitoring of cancer treatment. The objectives of this literature review were to identify the biomarkers analyzed in urine samples that predict cancer aggressiveness, and to analyze the sensitivity and specificity of these biomarkers. Articles were used from the PubMed, ScienceDirect and Google Scholar databases, as well as the DeCS (health sciences descriptors) search tool from 2013 to 2023, using the keywords: "Biomarkers Tumor", "Biomarkers Cancer" and "Urine", with Boolean operators "AND" and "OR", in English and Portuguese. Seven articles reporting on sensitivity and specificity were selected for the review. Although the challenges related to the development and validation of urinary markers are significant, they show great potential. However, there is still work to be done to establish their clinical efficacy and practical incorporation into routine cancer diagnosis and monitoring.

Key words: Biological samples. Biological screening. Detection of tumor cells. Urinary fluid. Clinical validity.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Estadiamento do Câncer de Bexiga	19
Figura 2 - Representação gráfica de biomarcadores no câncer de próstata.....	22
Fluxograma 1 - Identificação e seleção dos artigos	26
Gráfico 1 - Resultados das pesquisas nas bases	27
Quadro 1 - Artigos selecionados para revisão narrativa.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AQP1	Aquaporina 1
CP	Câncer de Próstata
CBNMI	Câncer de bexiga não-músculo invasivo
EBCCs	Células Tumorais Circulantes Epiteliais
FDA	Food and Drug Administration
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
HBP	Hiperplasia Benigna da Próstata
PCA3	Antígeno de Câncer de Próstata 3
PSA	Antígeno Específico da Próstata
qRT-PCR	Polimerase Quantitativa em Tempo Real
RTU	Ressecção Transuretral do Tumor
TMPRSS2	Protease Transmembrana Serina 2
UBC	Câncer de Bexiga Urotelial

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	12
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	14
2.1	URINA.....	14
2.2	BIOMARCADOR TUMORAL.....	15
2.2.1	Proteína da Matriz Nuclear 22	16
2.2.2	Antígeno Tumoral da Bexiga	16
2.2.3	AQUAPORINA 1	17
2.2.4	ANTÍGENO 3 DO CÂNCER DE PRÓSTATA.....	17
2.3	CÂNCER	17
2.3.2	Câncer de Rim.....	18
2.3.3	Câncer de Bexiga.....	19
2.3.4	Câncer de Próstata	20
3	JUSTIFICATIVA	23
4	OBJETIVOS.....	24
4.1	OBJETIVO GERAL.....	24
4.1	OBJETIVO ESPECÍFICO.....	24
5	METODOLOGIA.....	25
5.1	BANCO DE DADOS	25
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	25
6	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	27
7	CONCLUSÃO.....	30
	REFERÊNCIAS.....	31

1 INTRODUÇÃO

A urina humana é um líquido produzido pelos rins, armazenado na bexiga e expelido pela uretra, a composição varia devido a vários fatores, como condições ambientais, atividade física, ingestão de sal, consumo de proteínas e níveis de hidratação. Além disso, a concentração de solutos no líquido urinário pode ser influenciada pelas escolhas alimentares individuais (Balhara *et al.*, 2023).

Contudo as abordagens alternativas de biópsia líquida, como a biópsia de urina, podem ser uma fonte mais rica de material derivado de tumor, especialmente para rim, próstata e carcinoma urotelial do trato superior e inferior, já que a urina banha esses órgãos geniturinários. A urina tem outros benefícios exclusivos, como facilidade de aquisição, ausência de desconforto do paciente e volume de amostra praticamente ilimitado, podendo ter menos proteínas contaminantes em comparação ao sangue (Satyal; Srivastava; Abbosh, 2019).

Na identificação de proteínas tumorais, também chamadas de antígenos associados a tumores, tem sido proposta como uma ferramenta valiosa para o diagnóstico precoce, prognóstico e tratamento do câncer, uma vez que essas proteínas refletem os estados e a progressão tumoral, influenciando diretamente as funções biológicas e os fenótipos das células cancerosas (Zhu *et al.*, 2013).

A busca por formas mais eficazes de detectar o câncer em estágios iniciais e monitorar seu progresso levou a avanços significativos na identificação de biomarcadores precoces da doença. Isso também tem impulsionado o desenvolvimento de tecnologias mais sensíveis para investigar esses marcadores, visando melhorar os resultados do tratamento e a qualidade de vida dos pacientes. Na investigação do câncer, é realizada uma análise de biomarcadores que têm a capacidade de induzir a identificação da doença. Podem ser divididos em diagnósticos, prognósticos, preditivos, um tipo de biomarcadores para avaliar a recorrência da doença ou até mesmo biomarcadores de triagem (Kocevar; Hudler; Komel, 2013).

Novos biomarcadores com alta especificidade poderiam guiar decisões sobre biópsias da próstata, mitigando riscos de procedimentos desnecessários, sobre diagnóstico e sobre tratamento (Gisele *et al.*, 2015). Embora quimioterapia e radioterapia sejam abordagens cruciais, a resistência de certas células tumorais após tratamento prolongado, devido à heterogeneidade tumoral, implica resultados menos

favoráveis para alguns pacientes (Wang *et al.*, 2018).

Atualmente, o padrão ouro para diagnóstico e monitoramento do câncer é a cistoscopia, que é um procedimento invasivo, doloroso e relativamente caro, a biópsia é recomendada para pacientes que necessitam de diagnóstico diferencial entre pancreatite crônica benigna ou diagnóstico histológico, como pacientes que estão iniciando quimioterapia. No entanto, não é recomendado realizar biópsias rotineiramente se a ressecção cirúrgica estiver planejada (Beatrici *et al.*, 2023)

As estratégias diagnósticas para o câncer de bexiga têm historicamente baseado na combinação de cistoscopia e citologia urinária. Embora a citologia urinária seja um método conveniente para o diagnóstico, sua sensibilidade é baixa, o que reduz sua confiabilidade (Jin *et al.*, 2014).

O câncer é o principal problema de saúde pública no mundo, figurando como uma das principais causas de morte e, como consequência, uma das principais barreiras para o aumento da expectativa de vida. Nos países com alto Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), observa-se o impacto na redução das taxas de incidência e mortalidade pelas intervenções eficazes para prevenção, detecção precoce e tratamento. Já nos países em transição, essas taxas seguem aumentando ou estáveis. Sendo, portanto, o desafio para esses países a melhor utilização dos recursos e os esforços para tornar mais efetivo o controle desta doença (Santos *et al.*, 2023).

O estudo se concentra em identificar biomarcadores presentes na urina, com o intuito de examinar sua eficácia no rastreamento do câncer. Portanto, a pesquisa explora a aplicação desses biomarcadores, delineando suas vantagens e limitações para garantir sua utilização eficaz.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 URINA

A urina é um fluido instável e a coleta, armazenamento e manuseio precisos são cruciais para manter a integridade da amostra. Amostras de urina coletadas da primeira micção, conhecidas como "urina matinal", são consideradas as melhores para teste, pois são mais concentradas e oferecem uma visão da capacidade de concentração dos rins. Outros tipos de amostras de urina podem ser solicitados para finalidades específicas, como amostras aleatórias ou de coleta de 24 horas (Queremel; Jialal, 2023).

É ideal que a urina seja examinada dentro da primeira hora após a coleta ou refrigerada a 4°C por até 24 horas, caso contrário, a amostra não pode ser utilizada para análise. Existem dois métodos para obter uma amostra de urina: técnicas não invasivas, como micção espontânea, e invasivas, como cateterismo uretral ou punção suprapúbica da bexiga, com o objetivo fundamental de obter uma amostra sem contaminação externa (Queremel; Jialal, 2023).

A urina pode ser utilizada na sua forma total ou dividida em duas frações: o sobrenadante e o pellet. O sobrenadante contém ácidos nucleicos tumorais parcialmente fragmentados e livres de células, enquanto o pellet é composto principalmente por células normais e cancerígenas esfoliadas, células do sistema imunológico, detritos e possíveis bactérias. O sobrenadante da urina é mais eficaz na detecção, em comparação com o pellet. Isso pode ser atribuído à maior concentração de DNA tumoral circulante (cfDNA) no sobrenadante, devido à renovação tumoral, enquanto o DNA das células esfoliadas pode estar contaminado com células normais e do sistema imunológico (Satyal; Srivastava; Abbosh, 2019).

No entanto, o pellet também tem sido utilizado com sucesso para detectar mutações em carcinomas uroteliais do trato superior e inferior, refletindo o perfil de mutação observado nos tecidos tumorais dos pacientes correspondentes (Satyal; Srivastava; Abbosh, 2019). A urina possui composição menos complexa em comparação ao soro ou plasma, o que reduz interferências isoladamente e facilita a avaliação de novos biomarcadores (Wu *et al.*, 2017).

Em uma biópsia de urina, amostras de pacientes são coletadas e analisadas para gerar informações sobre a doença, auxiliar no diagnóstico, fornecer orientação

de tratamento, avaliar o prognóstico ou prever a recorrência da doença em tempo real. As amostras de urina podem ser separadas em frações de sobrenadante e precipitado para identificar esses biomarcadores. Por exemplo, Células Tumorais Circulantes Epiteliais (EBCCs), células imunes, hemácias e detritos podem conter sinais derivados de tumores para a detecção e caracterização de câncer (Satyal; Srivastava; Abbosh, 2019).

2.2 BIOMARCADOR TUMORAL

Os biomarcadores urinários estão em contato direto com a bexiga e podem apresentar-se em diversas formas, como proteínas, metabólitos, DNA, diferentes tipos de RNA e polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs). A presença ou variações na expressão dessas moléculas podem estar ligadas ao câncer de bexiga (OEYEN, *et al.*, 2019). Estudos anteriores de sequenciamento de RNA revelaram vários genes que são regulados de forma positiva e podem servir como biomarcadores de RNA. Existem três tipos principais de biomarcadores baseados em RNA: lncRNAs (long non-coding RNAs), mRNAs (mensageiros de RNA) e miRNAs (microRNAs). Os níveis desses RNA específicos podem indicar o desenvolvimento e a progressão do câncer de próstata (Bae *et al.*, 2022).

Além das técnicas usadas para detectar biomarcadores moleculares de câncer, como FISH, PCR em tempo real/PCR digital, citometria de fluxo, IHC, ELISA. O maior obstáculo no campo dos biomarcadores de câncer é a concentração muito baixa de analitos em amostras de tecidos não tumorais, como sangue ou outros fluidos corporais. O uso de biossensores e nanotecnologia está sendo testado para aumentar a sensibilidade e especificidade de detecção. Os biossensores são dispositivos que detectam um biomarcador por um processo químico que é convertido em um sinal elétrico por um transdutor, e o sinal é então processado e amplificado (Hasan *et al.*, 2021).

Foi relatado que um número crescente de miRNAs circulantes está desregulado no estágio inicial do câncer. Os microRNAs são moléculas de RNA pequenas, não codificantes, que desempenham um papel crucial na regulação pós-transcricional da expressão gênica. Eles podem reprimir a expressão de genes-alvo através da complementaridade de nucleotídeos, afetando uma variedade de processos

fisiológicos, incluindo crescimento, diferenciação e apoptose celular. Em doenças como o câncer, a desregulação dos miRNAs está associada à patogênese. Em muitos tipos de câncer, os padrões de expressão de miRNA variam entre tecidos cancerosos e não cancerosos, bem como entre casos agressivos e indolentes, refletindo a progressão da doença (Stuopelyte *et al.*, 2016).

2.2.1 Proteína da Matriz Nuclear 22

A NMP22 é uma proteína que desempenha diversas funções dentro do núcleo da célula, incluindo a replicação, transcrição e síntese de RNA do DNA. Além disso, ela tem um papel regulador importante no transporte de genes. Em condições normais, a proteína é expressa em pequenas quantidades em pessoas saudáveis. No entanto, durante a apoptose de células anormais, podem ser liberadas em grandes quantidades fora da célula. Estudos demonstraram que a NMP22 é liberada na urina na forma de complexos ou fragmentos solúveis em casos de carcinoma de bexiga. Nesses casos, a concentração na urina pode ser até 25 vezes maior do que em células normais. Portanto, a detecção no líquido urinário pode ser um marcador específico e útil para o diagnóstico de câncer urotelial (Huang *et al.*, 2022).

2.2.2 Antígeno Tumoral da Bexiga

O BTA é uma proteína relacionada ao fator H do complemento humano “antígeno tumoral da bexiga”. No contexto da carcinogênese, a proteína pode proporcionar um crescimento seletivo e uma evasão do sistema imunológico do hospedeiro. O BTA-TRAK é um teste ELISA de urina, enquanto o BTA-STAT é um teste quantitativo realizado no local de atendimento. Ambos os testes demonstraram sensibilidade superior à citologia urinária (57–83% vs. 37%, respectivamente). No entanto, sua especificidade é menor devido a falsos positivos, especialmente em doenças não tumorais do trato urinário. Por isso, esses testes são geralmente utilizados em conjunto com a citologia para o acompanhamento de pacientes (Charpentier *et al.*, 2021).

2.2.3 AQUAPORINA 1

A proteína AQP1, é um canal de água presente nas membranas celulares de diversos tecidos, incluindo os rins. Estudos mostram que sua presença é maior na urina de pacientes com diferentes tipos de câncer renal, especialmente em cânceres de células claras e papilares. Também foi observada uma correlação entre os níveis de AQP1 e o tamanho do tumor em comparação com rins normais. Isso sugere que altos níveis da proteína podem estar relacionados ao aumento da capacidade de disseminação e migração desses tipos de câncer renal. Portanto, é um dos biomarcadores que tem sido estudado para o diagnóstico e monitoramento (Sreedharan *et al.*, 2014).

2.2.4 Antígeno 3 do Câncer de Próstata

Com os avanços na genética e biologia celular, muitos biomarcadores de câncer de próstata foram descobertos recentemente. Entre eles, os RNAs não codificantes longos, como o antígeno 3 do câncer de próstata, emergem como promissores no diagnóstico. O PCA3, originalmente conhecido como DD3, está localizado no cromossomo 9q21-22 e é objeto de amplo estudo nos últimos anos. É um dos primeiros biomarcadores a encontrar aplicação clínica, mostrando uma alta superexpressão nos tecidos, o que o torna uma possível previsão não invasiva da necessidade de biópsia prostática. A Clínica tem focado especialmente em um teste conhecido como Progenssa PCA3, que foi aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA para avaliar o risco em homens com biópsias anteriores negativas (Yang; Yu; Wang, 2016).

2.3 CÂNCER

O câncer surge como a principal questão de saúde pública global, destacando-se como uma das causas de morte mais frequentes e, por conseguinte, como uma barreira crucial para o aumento da expectativa de vida. Em muitos países, é a principal ou segunda causa de morte prematura antes dos 70 anos, evidenciando um aumento rápido do impacto da incidência e mortalidade por câncer em escala mundial (Santos

et al., 2023). Os cânceres de rim, bexiga e próstata são os cânceres geniturinários mais comuns, com 0,39, 0,47 e 1,33 milhões de novos casos em todo o mundo em 2017 (Fitzmaurice *et al.*, 2019).

Embora a biópsia tecidual permaneça como o procedimento de diagnóstico de câncer mais prevalente globalmente, implicando na remoção de uma porção da lesão original, a caracterização histológica do fragmento é essencial para determinar um tratamento personalizado. Contudo, pacientes submetidos à biópsia de tecido podem apresentar riscos, como amostragem de tumor próximo a órgãos vitais ou em regiões complicadas do cérebro enfatizando a necessidade de um perfil mais preciso do tumor (Sierra *et al.*, 2020).

2.3.1 Câncer de Rim

O câncer renal é uma das doenças malignas mais comuns que ameaçam a saúde das pessoas. O carcinoma renal de células claras constitui a grande maioria dos cânceres renais e aproximadamente um terço dos pacientes são diagnosticados em estágios avançados (Fitzmaurice *et al.*, 2019). É uma doença complexa que envolve uma variedade de mudanças genéticas e moleculares. Os subtipos mais comuns de câncer renal, como os carcinomas de células claras, cromóforos e papilares, representam a grande maioria dos casos diagnosticados. Ainda não se compreende completamente como o câncer renal se origina e se desenvolve, mas evidências sugerem que alterações no cromossomo 3 são frequentemente encontradas (Bai *et al.*, 2020).

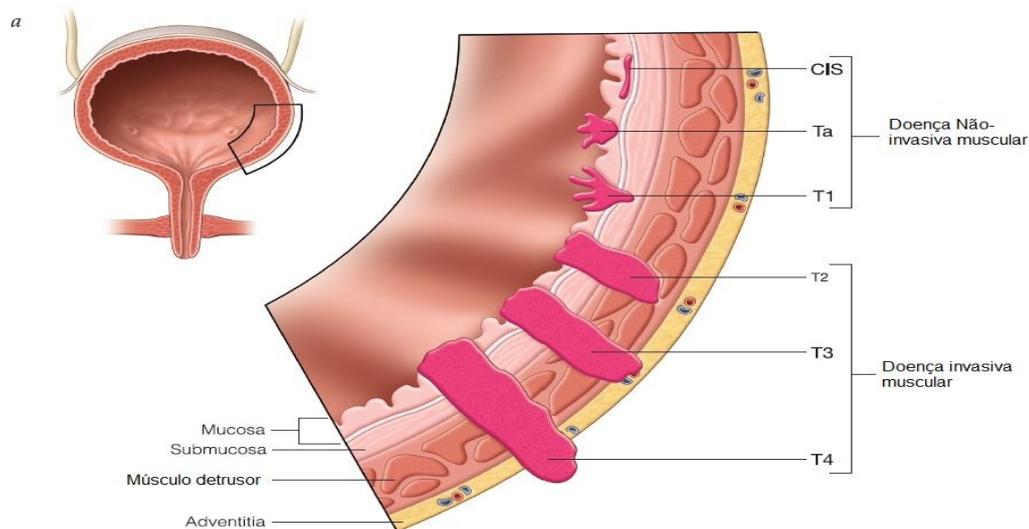
Durante o processo de surgimento e desenvolvimento do câncer, uma variedade de genes, incluindo aqueles que codificam proteínas e RNAs não codificantes, são expressos de forma anômala. Essa expressão irregular os torna potenciais alvos para terapias e também biomarcadores relevantes para o monitoramento e tratamento do câncer (Zou *et al.*, 2020).

2.3.2 Câncer de Bexiga

O câncer da bexiga é um tipo de tumor caracterizado por uma interação complexa de vários elementos, tornando desafiador encontrar alvos precisos para diagnóstico, previsão de evolução e tratamento dessa condição maligna (Zhu *et al.*, 2013).

A presença de sangue na urina, conhecida como hematúria, é um indicador chave de câncer urotelial, sendo detectada em aproximadamente 70% dos casos de câncer da bexiga, frequentemente sem causar dor. Além disso, sintomas urinários como infecções recorrentes, aumento da frequência urinária, urgência e necessidade de urinar durante a noite são comuns. Embora raro, a dor na bexiga pode sugerir a presença de carcinoma in situ (CIS) (**Na figura 1**), especialmente quando os sintomas urinários persistem mesmo após tratamento (Mushtaq; Thurairaja; Nair, 2019).

Figura 1 – Representação gráfica do estadiamento das lesões tumorais da bexiga.



Ta - Tumor papilar não invasivo (confinado ao urotélio); CIS – Carcinoma in situ (tumor plano de alto grau confinado ao urotélio); T1 - O tumor invade a lâmina própria; T2 - O tumor invade o músculo da bexiga; T3 - O tumor invade o tecido adiposo Peri vesical; T4 - O tumor invade a próstata, o útero, a vagina, a parede pélvica ou a parede abdominal. Fonte: Medicinanet, 2017.

Apesar das melhorias cirúrgicas e anestesiológicas, as taxas de sobrevivência a longo prazo permaneceram inalteradas. A investigação molecular avançada está

proporcionando uma melhor compreensão da biologia da doença, e acredita-se que a terapia individualizada e refinamentos cirúrgicos levarão a melhores resultados oncológicos (Dobruch *et al.*, 2021).

A análise de urina é uma ferramenta não invasiva frequentemente empregada na gestão clínica do carcinoma de bexiga, revelando-se sensível na detecção de carcinoma *in situ* e carcinomas de alto grau, mas com eficácia limitada para identificar tumores de baixo grau. Exames de triagem não invasivos baseados em urina têm demonstrado potencial clinicamente superior, a sensibilidade da maioria dos testes aumenta com o estágio ou grau do tumor, mas podem ocorrer falsos positivos devido à possibilidade de inflamação e hematúria. Embora sua sensibilidade seja superior à citologia de urina, eles ainda não substituíram os atuais critérios diagnósticos dos testes (Hu *et al.*, 2022).

Os biomarcadores urinários para câncer de bexiga representam uma área de pesquisa significativa. Atualmente, existem seis ensaios urinários aprovados pela FDA dos EUA para uso clínico em conjunto com cistoscopia. O ensaio imunoenzimático NMP22, o NMP22 BladderChek e o UroVysion têm aprovação da FDA para diagnóstico e vigilância; imunocitometria (UCyt+), BTA-TRAK e BTA-STAT foram aprovados apenas para vigilância da bexiga após o diagnóstico de um tumor primário (Ng *et al.*, 2021).

2.3.3 Câncer de Próstata

O câncer de próstata continua sendo a malignidade urológica mais comum e a segunda causa mais comum de morte por câncer em homens nos países desenvolvidos (Siegel *et al.*, 2014). O câncer permanece como um desafio significativo para a saúde pública. O PSA tem sido amplamente utilizado como biomarcador para o rastreamento desde a década de 1980 (Kearns *et al.*, 2018). Caso sejam observadas alterações no PSA ou no exame retal, uma biópsia da próstata pode ser necessária para uma avaliação mais aprofundada. No entanto, é importante notar que os níveis do antígeno podem ser influenciados por diversas condições, como hiperplasia prostática benigna, prostatite aguda e outras, o que pode resultar na elevação dos níveis séricos de PSA (Xu *et al.*, 2014).

Para medir o mRNA do PCA3, uma amostra de urina obtida após uma massagem da próstata é analisada usando a técnica de reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR). Este método é usado porque o exame retal digital induz pressão dentro da próstata, resultando na liberação de células da próstata através dos ductos da próstata e na uretra (Filella *et al.*, 2018).

Esse processo de coleta de amostras é fundamental para detectar biomarcadores específicos, como a fusão gênica entre TMPRSS2 e ERG, conhecida como TMPRSS2-ERG. Essa fusão é altamente específica para o câncer de próstata e está presente em cerca de metade dos pacientes com esse tipo de câncer. Além disso, as fusões do gene PCA3 e TMPRSS2-ERG também podem ser encontradas em neoplasias intra epiteliais prostáticas de alto grau, nas quais o câncer de próstata geralmente se desenvolve (Yang; Yu; Wang, 2016)

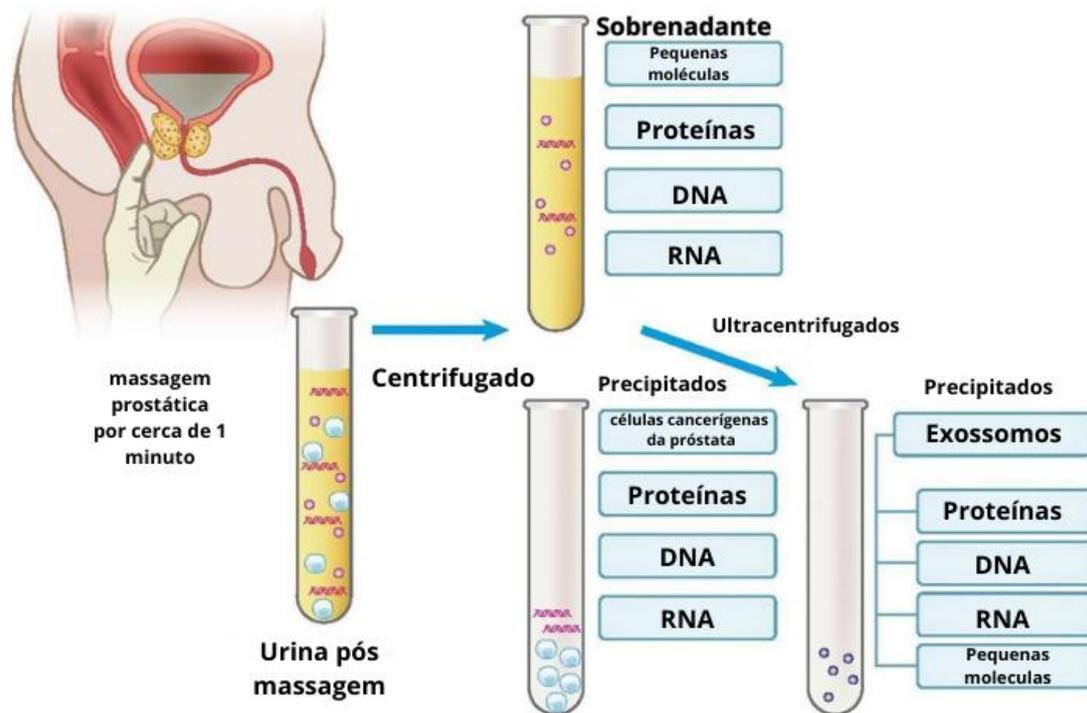
Em 2006, foi relatado que essas fusões genéticas podiam ser detectadas em amostras de urina. Esse teste de urina demonstrou uma sensibilidade de 37% e especificidade de 93% na predição de câncer de próstata em biópsias prostáticas. No entanto, o valor prognóstico desse teste de urina ainda não foi totalmente avaliado (Leyten *et al.*, 2014). A sensibilidade deste ensaio, no entanto, é baixa, uma vez que 40-50% dos tumores da próstata apresentam esta fusão, mas pode ser melhorada em combinação com PCA3. A detecção urinária de PCA3 e *TMPRSS2: ERG* com níveis séricos de PSA também foi relatado para melhorar o desempenho da triagem de CP em comparação com PSA sozinho (Salami *et al.*, 2013).

O PSA presente nos fluidos da próstata pode vazar para a urina e ser detectado sem a manipulação da próstata. Embora a manipulação prostática possa causar desconforto aos pacientes, ela pode aumentar os níveis de biomarcadores na urina. Diferentes biomarcadores, como células cancerígenas da próstata, DNA, RNA, proteínas, exossomos e outras moléculas pequenas, estão presentes na urina. É importante ressaltar que o padrão ouro para o diagnóstico do câncer de próstata é a histopatologia por meio de biópsia de próstata. O exame histopatológico da próstata em alguns casos não consegue demonstrar sensibilidade e especificidade suficientes, resultando em biópsias repetidas frequentes para confirmar o diagnóstico (Filella; Foj, 2016).

A manipulação da próstata aumenta a liberação de biomarcadores na primeira urina eliminada. A urina coletada após a massagem da próstata contém células

cancerígenas da próstata, RNAs, DNAs, proteínas e outras moléculas pequenas. A centrifugação precipita as células do câncer de próstata e os fragmentos celulares, e os exossomos são obtidos por ultracentrifugação (**figura 2**).

Figura 2 – Representação gráfica de biomarcadores urinários do câncer de próstata.



Fonte: Fujita *et al*, 2018.

3 JUSTIFICATIVA

O estudo busca avaliar alguns biomarcadores urinários com potencial para indicar estágios iniciais do câncer, permitindo a detecção precoce e melhorando as chances de sucesso no tratamento. Esses biomarcadores possibilitam métodos não invasivos de monitoramento ao longo do tempo, oferecendo uma alternativa mais confortável para os pacientes, dada a facilidade de coleta da urina. Além disso, a pesquisa nessa área impulsiona o desenvolvimento de tecnologias inovadoras, estimulando avanços que beneficiam a medicina em geral.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão narrativa sobre biomarcadores urinários (BU) relevantes no diagnóstico clínico do câncer. De modo a avaliar se os BU contribuem para a detecção precoce das neoplasias malignas, e consequentemente aceleram o início do tratamento.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar, quais biomarcadores são analisados na literatura a partir de amostras de urina para detectar e/ou prever a agressividade do câncer;
- Relatar a sensibilidade e especificidade dos biomarcadores estudados como métodos de diagnóstico.
- Analisar as lacunas de conhecimento e áreas de pesquisa emergentes com relação aos biomarcadores tumorais, com o propósito de propor direções futuras para investigações que visem aprimorar a compreensão e o seu uso clínico.

5 METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão de literatura através de análises experimentais, bem como estudos com diferentes abordagens metodológicas (quantitativas e qualitativas), destacando informações e percepções. Esse levantamento obedeceu a seguinte execução: 1) escolha do tema, 2) busca na literatura, 3) coleta de informações e dados, 4) Avaliação dos resultados, 5) discussão dos resultados e 6) apresentação da revisão.

A revisão de literatura narrativa foi realizada por meio de buscas eletrônicas nas seguintes plataformas: Google Acadêmico, PubMed e Science Direct, por artigos científicos publicados entre os anos de 2013 a 2023, nos idiomas português e inglês.

Após aplicação de filtros de tipo de artigos e de tempo, foram selecionados 50 artigos. Desses, 43 artigos foram excluídos por não se enquadrarem nos critérios de tipo de estudo. 10 artigos foram excluídos por falta de acesso ao texto completo gratuito. Após a leitura dos títulos, 17 artigos foram excluídos por não estarem relacionados à temática, 13 por serem revisão de artigos, 3 por serem teses. Resultando em 7 estudos incluídos. O fluxograma ilustra o processo de seleção dos artigos nesta revisão.

5.1 BANCO DE DADOS

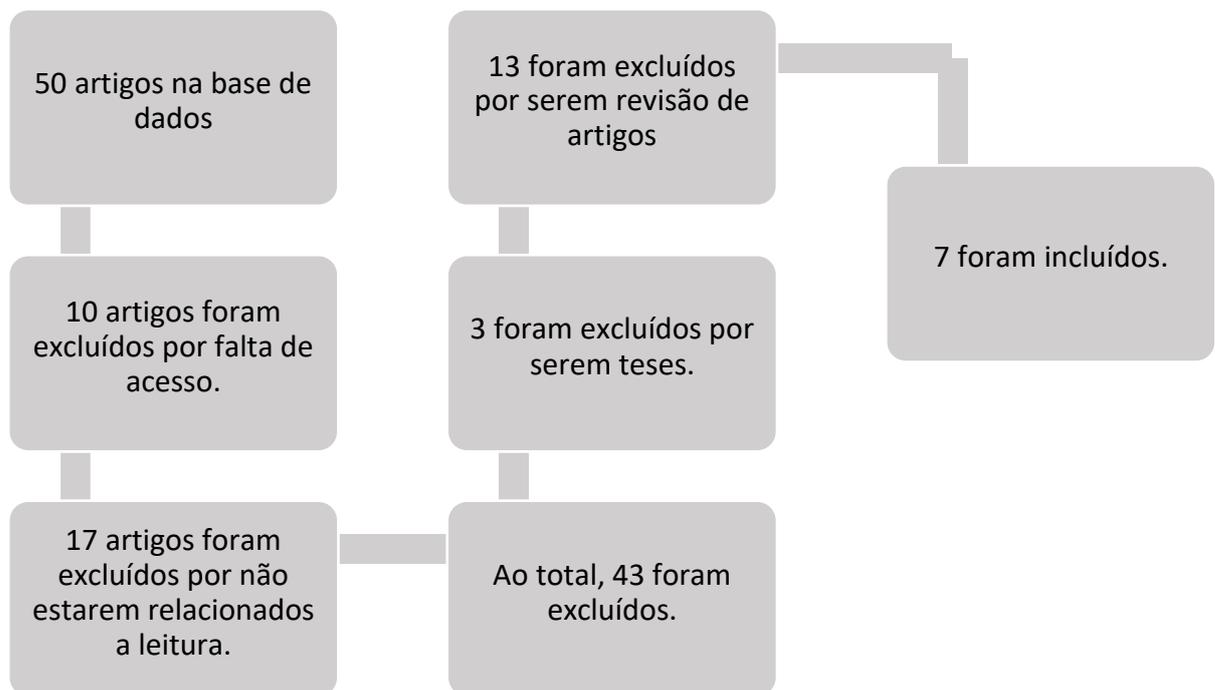
Para todos os bancos de dados, foram utilizados os seguintes descritores “Biomarkers Tumor”, “Biomarkers Cancer” e “Urine”. Os critérios de buscas feitos no idioma inglês para bancos de dados internacionais, organizados de acordo com os operadores booleanos “AND” e “OR”, e em bases nacionais “E” e “OU”, onde os descritores presentes no título, corpo do resumo ou nas palavras chaves. “Biomarcador tumoral na urina”. As combinações foram feitas por “Biomarcadores na urina e Câncer renal” (biomarkers in urine and renal cancer), “Biomarcadores na urina e Câncer da bexiga” (biomarkers in urine and bladder cancer) e “Biomarcadores na urina e câncer de próstata” (biomarkers in urine and prostate cancer).

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os artigos tanto em língua inglesa quanto em língua portuguesa, no período do

ano de 2013 a 2023, sendo excluídos os artigos que estavam em desacordo com o período proposto, artigos repetidos em mais de um base de dados; artigos que não apresentam nenhum marcador urinário; materiais sem acesso gratuito; resumos, teses e artigos de revisão.

Fluxograma 1 - Identificação e seleção de artigos.

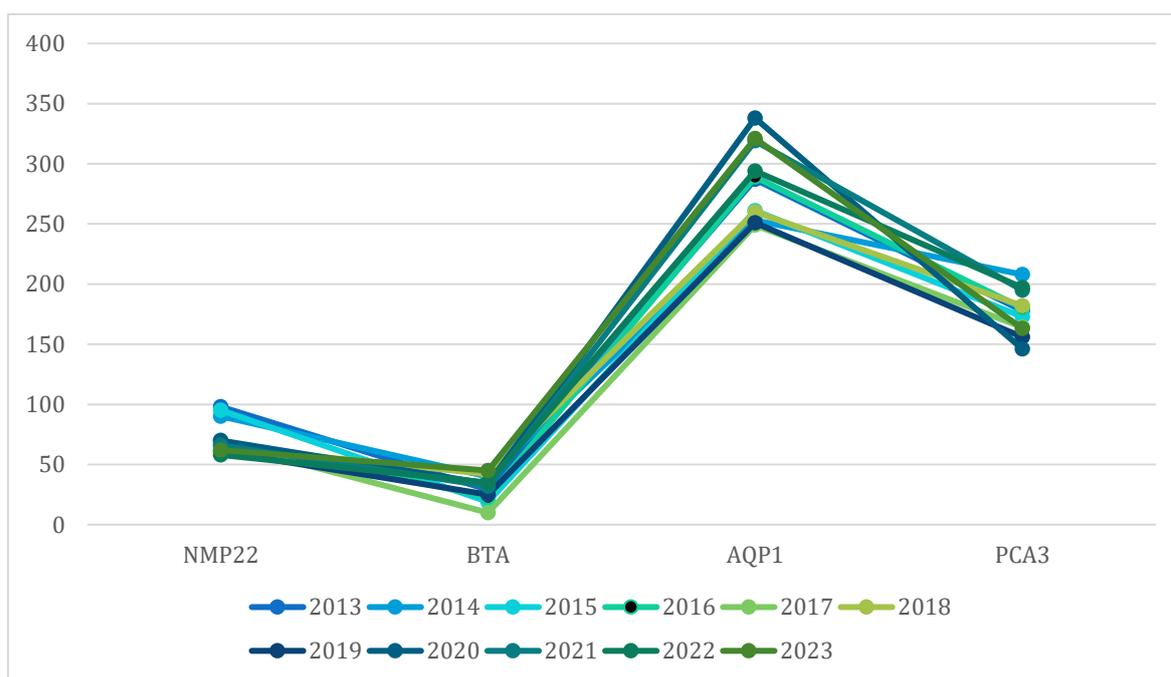


Fonte: Autoria própria.

6 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Ao examinarmos atentamente os dados dispostos na tabela comparando com as bases de apoio, torna-se evidente que existem diferenças na frequência de publicação entre diversos biomarcadores, fornecendo uma compreensão mais profunda visto que ainda estão em estudos. Na base PubMed foram encontrados 2.148 artigos, no ScienceDirect foram 4.076 artigos. A AQP1 é o biomarcador que mais teve artigos publicados e o que menos foi publicado é o BTA durante os últimos 10 anos. Vale ressaltar que esses resultados são fruto de uma análise de dados, representando uma contribuição significativa para o campo de estudo que até o momento, as proteínas são as moléculas biológicas mais estudadas nesta área.

Gráfico 1 - Resultados das pesquisas de artigos de acordo com os biomarcadores nas bases de dados do ScienceDirect e PubMed durante os anos de 2013 a 2023.



Fonte: Autoria Própria.

Diante disso, a pesquisa de artigos resultou na seleção de 7 artigos. No quadro 1, estão descritos os títulos, autores e ano, e contexto dos artigos de estudos que demonstraram a utilidade do monitoramento dos biomarcadores na urina.

Quadro 1 - Artigos selecionados para a revisão narrativa.

Autoria e ano	Título	Contexto
Salami <i>et al.</i> , 2013.	Combining urinary detection of TMPRSS2: ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer	Foram realizadas análises estatísticas para avaliar o desempenho dos biomarcadores como testes de triagem e para desenvolver um modelo de regressão logística multivariável para prever a presença de câncer de próstata na biópsia.
Shimizu <i>et al.</i> , 2013.	Methylation of a panel of MicroRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer.	O estudo investigou a importância da metilação do microRNA como um biomarcador inovador no campo da detecção do câncer de bexiga.
Tomlins <i>et al.</i> , 2016.	Urine TMPRSS2: ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment	Este estudo avaliou a eficácia de diferentes modelos de regressão logística para prever a presença de câncer de próstata de alto grau (pontuação de Gleason > 6) em biópsias, utilizando biomarcadores como T2:ERG, PCA3 e PSA.
Stuoplyté <i>et al.</i> , 2016.	Detection of miRNAs in urine of prostate cancer patients	O estudo avaliou a detecção de miRNAs na urina de pacientes com câncer de próstata apresentando um potencial significativo para diagnóstico e prognóstico.
Pichler <i>et al.</i> , 2017.	Prognostic relevance of positive urine markers in patients with negative cystoscopy during surveillance of bladder cancer.	O estudo examinou a relevância prognóstica de marcadores urinários positivos em pacientes com cistoscopia negativa durante a vigilância do câncer de bexiga
Chen <i>et al.</i> , 2020.	Urine DNA methylation assay enables early detection and recurrence monitoring for bladder cancer	Este estudo investigou a eficácia de um novo teste de metilação do DNA na urina para a detecção precoce e monitoramento da recorrência do câncer de bexiga.
Mytsyk <i>et al.</i> , 2023.	The performance and limitations of PCA3, TMPRSS2: ERG, HOXC6 and DLX1 urinary markers combined in the improvement of prostate cancer diagnostics	O estudo avaliou a eficácia e as limitações dos marcadores urinários PCA3, TMPRSS2:ERG, HOXC6 e DLX1 em melhorar o diagnóstico do câncer de próstata. Esses marcadores foram combinados para determinar sua capacidade de detectar com precisão o câncer de próstata.

10Fonte: Autoria própria.

Os estudos analisados fornecem uma visão abrangente dos biomarcadores associados ao cancro da próstata e da bexiga, destacando o seu potencial utilidade no diagnóstico, prognóstico e monitorização destas doenças.

No âmbito do câncer de próstata, diversos estudos têm investigado a utilidade de biomarcadores na previsão e diagnóstico da doença. Tomlins *et al.*, 2013, demonstraram que o biomarcador PCA3 apresenta uma alta sensibilidade de 93% na previsão do diagnóstico de câncer de próstata, enquanto o TMPRSS2:ERG demonstra uma especificidade ainda maior, alcançando 87%. Além disso, a combinação desses biomarcadores com o PSA em um algoritmo multivariável otimizado mostrou uma melhoria significativa na previsão da doença. Por outro lado, Chen *et al.* 2020, destacaram que o TMPRSS2-ERG se mostra altamente específico para o câncer de próstata clinicamente significativo, com uma especificidade de 93,2%, enquanto o PCA3 apresenta uma sensibilidade de 68,4% e uma especificidade de 58,3%. Já Mytsyk *et al.* 2023 observaram que a expressão de HOXC6 e DLX1 na urina após a massagem da próstata demonstrou sensibilidade moderada e boa especificidade na diferenciação entre PCa e não-PCa, ressaltando a importância de combinar esses marcadores com testes de PSA ou PCA3 para uma avaliação mais precisa.

No contexto do câncer de bexiga, estudos têm explorado a metilação de genes de microRNA como possíveis biomarcadores para detecção precoce e prognóstico da doença. Shimizu *et al.*, 2013 identificaram quatro genes de microRNA frequentemente metilados em células de câncer de bexiga, incluindo o miR-137 e o miR-34a, cuja hipermetilação está associada à progressão da doença. No entanto, os resultados do estudo de Pichler *et al.* 2017 indicaram que os testes de marcadores urinários como NMP22 e UBC apresentaram limitações na detecção de tumores de baixo grau, mesmo quando combinados com a citologia urinária. Esses achados ressaltam a importância contínua da pesquisa para identificar biomarcadores mais eficazes e desenvolver estratégias de triagem mais precisas para o câncer de bexiga.

7 CONCLUSÃO

Em suma, este estudo procurou investigar e comparar diferentes biomarcadores associados ao diagnóstico e prognóstico do cancro, abordando tanto o cancro da próstata como o da bexiga. Através da análise de vários estudos e investigações na área, foi possível identificar uma variedade de biomarcadores com um potencial significativo para melhorar a deteção precoce, a monitorização e o tratamento destas doenças.

No contexto do cancro da próstata, biomarcadores como o PCA3 e o TMPRSS2:ERG demonstraram uma elevada sensibilidade e especificidade na previsão do diagnóstico. No entanto, no caso do cancro da bexiga, os biomarcadores avaliados, como o miR-137 e o miR-34a, mostraram limitações em termos de sensibilidade e especificidade,

Por tanto, este estudo realça a necessidade contínua de investigação e desenvolvimento de biomarcadores mais eficazes e fiáveis para esta doença, a fim de melhorar a precisão do diagnóstico e a vigilância do cancro. Espera-se que estes resultados incentivem futuras investigações e avanços neste domínio, com o objetivo final de melhorar os resultados.

REFERÊNCIAS

Bae, J. et al. RNA-based biomarkers for the diagnosis, prognosis, and therapeutic response monitoring of prostate cancer. **Urologic oncology**, v. 40, n. 3, p. 105.e1-105.e10, 2022.

Bai, X. et al. The global, regional, and national burden of kidney cancer and attributable risk factor analysis from 1990 to 2017. **Experimental hematology & oncology**, v. 9, n. 1, 2020.

Balhara, N. et al. Urine; a new promising biological fluid to act as a non-invasive biomarker for different human diseases. **Urine (Amsterdam, Netherlands)**, v. 5, p. 40–52, 2023.

Beatrici, E. et al. Clinical stage and grade migration of localized prostate cancer at diagnosis during the past decade. **Urologic oncology**, v. 41, n. 12, p. 483.e11-483.e19, 2023.

Charpentier, M. et al. Noninvasive urine-based tests to diagnose or detect recurrence of Bladder Cancer. **Cancers**, v. 13, n. 7, p. 1650, 2021.

Chen, C. K. et al. Urine biopsy technologies: Cancer and beyond. **Theranostics**, v. 10, n. 17, p. 7872–7888, 2020.

Chen, X. et al. Urine DNA methylation assay enables early detection and recurrence monitoring for bladder cancer. **The journal of clinical investigation**, v. 130, n. 12, p. 6278–6289, 2020.

Conheça as Causas, Sintomas e Tratamentos do Cancro no Rim. Disponível em: <<https://www.institutodaprostata.com/pt/blog/conheca-as-causas-sintomas-e-tratamentos-do-cancro-no-rim>>. Acesso em: 8 mar. 2024.

Santos, M. et al. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 2023.

Dobruch, J.; Oszczudlowski, M. Bladder cancer: Current challenges and future directions. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 57, n. 8, p. 749, 2021.

Filella, X. et al. Emerging biomarkers in the diagnosis of prostate cancer. **Pharmacogenomics and personalized medicine**, v. 11, p. 83–94, 2018.

Filella, X.; Foj, L. Prostate cancer detection and prognosis: From prostate specific antigen (PSA) to exosomal biomarkers. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 11, p. 1784, 2016.

Fitmaurice, C. et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. **JAMA Oncology**, v. 5, n. 12, 27 set. 2019.

Fujita, K.; Nonomura, N. Urinary biomarkers of prostate cancer. **International journal of urology: official journal of the Japanese Urological Association**, v. 25, n. 9, p. 770–779, 2018.

Gerenciamento de Câncer de Bexiga. Disponível em: <https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/7122/gerenciamento_de_cancer_de_bexiga.htm>. Acesso em: 17 fev. 2024.

Gisele et al. **Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer**. v. 21, n. 13, p. 3061–3070, 18 mar. 2015.

Gong, Y.-W. et al. Diagnostic and prognostic role of BTA, NMP22, survivin and cytology in urothelial carcinoma. **Translational cancer research**, v. 10, n. 7, p. 3192–3205, 2021.

Hasan, M. R. et al. Recent development in electrochemical biosensors for cancer biomarkers detection. **Biosensors & bioelectronics: X**, v. 8, n. 100075, p. 100075, 2021.

Hu, X.; Li, G.; Wu, S. Advances in diagnosis and therapy for bladder cancer. **Cancers**, v. 14, n. 13, p. 3181, 2022.

Huang, C. et al. The role of NMP22 and CSTB levels in predicting postoperative recurrence of bladder cancer. **Journal of immunology research**, v. 2022, p. 1–6, 2022.

Jin, X. et al. Diagnosis of bladder cancer and prediction of survival by urinary metabolomics. **Oncotarget**, v. 5, n. 6, p. 1635–1645, 2014.

Kearns, J. T. et al. PSA screening, prostate biopsy, and treatment of prostate cancer in the years surrounding the USPSTF recommendation against prostate cancer screening. **Cancer**, v. 124, n. 13, p. 2733–2739, 2018.

Kocevar, N.; Hudler, P.; Komel, R. The progress of proteomic approaches in searching for cancer biomarkers. **New biotechnology**, v. 30, n. 3, p. 319–326, 2013.

Leyten, G. H. J. M. et al. Prospective multicentre evaluation of PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic and prognostic urinary biomarkers for prostate cancer. **European urology**, v. 65, n. 3, p. 534–542, 2014.

Mushtaq, J.; Thurairaja, R.; Nair, R. Bladder cancer. **Surgery**, v. 37, n. 9, p. 529–537, 2019.

Mytsyk, Y. et al. The performance and limitations of PCA3, TMPRSS2:ERG, HOXC6 and DLX1 urinary markers combined in the improvement of prostate cancer diagnostics. **Clinical biochemistry**, v. 116, p. 120–127, 2023.

Ng, K. et al. Urinary biomarkers in bladder cancer: A review of the current landscape and future directions. **Urologic oncology**, v. 39, n. 1, p. 41–51, 2021.

Oeyen, E. et al. Bladder cancer diagnosis and follow-up: The current status and possible role of extracellular vesicles. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 4, p. 821, 2019.

Pichler, R. et al. Urinary UBC rapid and NMP22 test for bladder cancer surveillance in comparison to urinary cytology: Results from a prospective single-center study. **International journal of medical sciences**, v. 14, n. 9, p. 811–819, 2017.

Queremel, D. A.; Jialal, I. **Urinalysis**. [s.l.] StatPearls Publishing, 2023.

Salami, S. S. et al. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. **Urologic oncology**, v. 31, n. 5, p. 566–571, 2013.

Satyal, U.; Srivastava, A.; Abbosh, P. H. Urine biopsy—liquid gold for molecular detection and surveillance of bladder cancer. **Frontiers in oncology**, v. 9, 2019.

Shimizu, T. et al. Methylation of a panel of MicroRNA genes is a novel biomarker for detection of bladder cancer. **European urology**, v. 63, n. 6, p. 1091–1100, 2013.

Siegel, R. et al. Cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 1, p. 9–29, 2014.

Sierra, J. et al. Sensor-integrated microfluidic approaches for liquid biopsies applications in early detection of cancer. **Sensors (Basel, Switzerland)**, v. 20, n. 5, p. 1317, 2020.

Sreedharan, S. et al. Aquaporin-1 protein levels elevated in fresh urine of renal cell carcinoma patients: Potential use for screening and classification of incidental renal lesions. **Disease markers**, v. 2014, p. 1–6, 2014.

Stoupelyté, K. et al. Detection of miRNAs in urine of prostate cancer patients. **Medicina (Kaunas, Lithuania)**, v. 52, n. 2, p. 116–124, 2016.

Wang, H. et al. Circulating microRNAs as potential cancer biomarkers: the advantage and disadvantage. **Clinical Epigenetics**, v. 10, n. 1, 23 abr. 2018.

Wu, D. et al. Urinary biomarkers in prostate cancer detection and monitoring progression. **Critical reviews in oncology/hematology**, v. 118, p. 15–26, 2017.

Xu, Y.-H. et al. Prostate cancer antigen 3 as a biomarker in the urine for prostate cancer diagnosis: A meta-analysis. **Journal of cancer research and therapeutics**, v. 10, n. 7, p. 218, 2014

Yafi, F. A. et al. Prospective analysis of sensitivity and specificity of urinary cytology and other urinary biomarkers for bladder cancer. **Urologic oncology**, v. 33, n. 2, p. 66.e25-66.e31, 2015.

Yang, Z.; Yu, L.; Wang, Z. PCA3 and TMPRSS2-ERG gene fusions as diagnostic biomarkers for prostate cancer. **Chinese Journal of Cancer Research**, v. 28, n. 1, p. 65, 2016.

Zhu, Q. et al. Using immunoproteomics to identify tumor-associated antigens (TAAs) as biomarkers in cancer immunodiagnosis. **Autoimmunity reviews**, v. 12, n. 12, p. 1123–1128, 2013.

Zou, Y. et al. Identification of novel prognostic biomarkers in renal cell carcinoma. **Aging**, v. 12, n. 24, p. 25304–25318, 2020.