

Marcadores Tumorais em Gastreenterologia

ANTÔNIO LUIZ FERNANDES LOPES¹

Local de realização* do trabalho: Hospital Universitário Clementino Fraga F² - UFRJ.

Resumo

O autor procedeu a uma revisão sobre Marcadores Tumorais em Gastreenterologia. O relato enfatiza a utilidade e relatividade dessa metodologia quanto ao diagnóstico e prognóstico de alguns neoplasmas malignos (especialmente: carcinoma hepatocelular, adenocarcinoma de pâncreas e do cólon) do tracto digestivo.

Outrossim, tais marcadores adquirem valor proeminente sobremaneira entre os grupos-de-risco conhecidos (entre os quais: cirróticos e portadores de hepatite crônica ativa ou do vírus B); nestes grupos, dentre outros métodos, eventualmente a dosagem de AFP, por exemplo, poderia ser muito importante quanto ao rastreamento do CHC.

Marcadores recém-desenvolvidos a partir de anticorpos monoclonais, atualmente em investigação, são igualmente objeto de análise.

Unitermos: Marcadores tumorais; câncer do cólon; hepatocarcinoma; adenocarcinoma do pâncreas; propedêutica oncologia.

Introdução

Anteriormente às recentes demonstrações, nesta década, dos 'oncogenes'^{1,2}, registrava-se a identificação, no início dos anos 60, de certos antígenos oncofetais circulantes no sangue. Tal achado trouxe grande esperança pela perspectiva de obter marcadores bioquímicos para a detecção precoce de certas neoplasias³; porém, como cada vez mais tem sido assinalado, esses ensaios carecem de especificidade em seus resultados^{3,4}.

Associados a outros testes, são dados relevantes - quando acessíveis - mas não ainda absolutamente cardinais no rastreamento diagnóstico e prognóstico de alguns tumores (especialmente: hepatocarcinoma^{5,6}, adenocarcinoma do pâncreas⁷, adenocarcinoma do cólon^{8,9,10}) do tracto alimentar.

Seu valor se torna destacado mediante o reconhecimento de grupos de alto risco (ex.: cirróticos e portadores de hepatite crônica ativa ou carreadores crônicos do vírus B), alguns autores¹¹ chegando até a recomendar - aliada a outros¹² recursos (inclusive punção-biópsia hepática aspirativa com agulha de Menghini) - a dosagem de alfafetoproteína (AFP), por exemplo, no rastreamento do carcinoma hepatocelular (CHC), em

intervalos que podem variar de 03 a 06 meses^{11,12}. Isoladamente, contudo, os marcadores já descobertos não possuem tanto significado absoluto, devendo, por conseguinte, ser avaliados e cotejados através de mais de uma dosagem (variações lançadas em gráfico).

A literatura^{13,14} no tema vem se enriquecendo deveras com a busca desses antígenos, destacando-se o afã dos pesquisadores japoneses^{14,15,16}, mais voltados atualmente para a detecção de um marcador fidedigno no diagnóstico precoce^{13,14} do CA de pâncreas, a despeito de a acuidade diagnóstica deste, uma vez instalado, ser de 80,3% com a CPRE e 63,6% com a TC (segundo Gilinsky e cols., citados por Sabóia de Azevedo e cols.¹⁷).

ACE - ANTÍGENO CARCINO-EMBRIÔNICO

Apresentação

Os 'antígenos' carcino-embriogênicos representam um grupamento heterogêneo de beta-glicoproteínas (normalmente não encontrado em níveis detectáveis no adulto) migradoras que possuem reação imunológica cruzada com uma considerável gama de antígenos de ocorrência natural, tais como as glicoproteínas normais dos grupos sanguíneos A, B, e Lewis.

¹ Especialista em Gastro-Enterologia pela Escola de Medicina e Cirurgia da UNI-RIO. ² Mestrando em Gastro-Enterologia pela Escola Paulista de Medicina - São Paulo. CRM (RJ) 52 44284-5. Endereço do local de realização do trabalho: Av. Brig. Trompowsky, s/nº - 21941 Rio de Janeiro, RJ. Endereço de Trabalho do Autor: Hospital São Paulo - Serv. Gastro-Enterologia Clínica. Rua Napoleão de Barros, 715 - 04024 São Paulo, SP. Endereço (Res.) do Autor p/ Corresp.: Rua Dr. Miguel V. Ferreira, 116 - 21060 Rio de Janeiro, RJ

* Revisto e Atualizado a partir de um trabalho apresentado e aprovado em dezembro de 1987 como requisito final do "Curso de Aperfeiçoamento em Afecções dos Intestinos Delgado e Grosso" (nível pós-grad.mest.UFRJ), coordenado pelos Profs. Drs. Milton Arantes e Celeste C.S. Elia.

O 'ACE' é uma glicoproteína constituinte do glicocálix de determinadas células neoplásicas. Trata-se de um antígeno incorporado à membrana de superfície das células fetais tumorais, principalmente do tracto digestivo (em particular: da mucosa colônica neoplasiada). Originalmente descrito como específico para o adenocarcinoma de cólon (aproximadamente 75% dos pacientes com CAs colorretais possuem níveis plasmáticos detectáveis³ de ACE), o papel do ACE no próprio feto ainda é desconhecido.

Em pacientes com adenocarcinoma de cólon, os níveis séricos de ACE dependem de muitas variáveis, além da metodologia de análise (por exemplo: tabagistas inveterados e portadores de doença renal crônica têm a interpretação do seu exame dificultada). Assim, em 97% dos adultos *normais* não-fumantes, os níveis séricos de ACE são menores que 2,5µg/ml.³

Discussão — Valor diagnóstico como Marcador Tumoral

Níveis elevados são encontrados em 75% das vezes no CA de cólon e reto; em até 90% (para alguns autores - o que não significa necessariamente um valor preditivo positivo maior) no CA de pâncreas, e menos freqüentemente em associação com outros carcinomas (brônquico, hepático, testicular, de mama e outros locais), bem como ocasionalmente em condições não-neoplásicas (exs.: Crohn', retocolite ulcerativa inespecífica (RCUI), DPOC, transplante renal, pancreatite).

O diagnóstico do CA colo-retal conta com amplos métodos diagnósticos, incluindo exame retal, proctosigmoidoscopia, colonoscopia, estudos radiológicos contrastados¹⁸, TC¹⁸ e angiografia. Nesse contexto, as determinações dos níveis de ACE na circulação são de limitado valor *diagnóstico*. O níveis de ACE estão diretamente relacionados ao *tamanho*/massa (quanto mais elevados estiverem, maior o volume de tumor esperado¹⁹) do tumor primário e seu grau de disseminação. Por conseguinte, em lesões favoráveis precoces, a positividade encontrada de ACE varia de 19 a 40% dos pacientes. Em contraste, naqueles portadores de *grandes* metástases neoplásicas, ele fornece virtualmente 100% de positividade.

Numa série geral, não-selecionada, de pacientes *pré-operatórios* portadores de CA do cólon, o teste é positivo em 60 a 70% dos casos. De maior valor, ao que tudo indica, é o uso dos níveis de ACE para avaliar o paciente após ressecção do tumor primário^{3,19}. Se a remoção do tecido neoplásico foi de fato *completa*, os níveis de ACE seguramente desaparecerão. O *retorno* da positividade do ACE, por sua vez, é um índice altamente confiável da 'recorrência'/recidiva do tumor primário. Por outro lado, o teste de ACE pode fornecer uma estimativa grosseira da eficácia da quimioterapia. Deve-se tomar precaução na vigência de condições superajuntadas ou não-sus-

peitadas já que os testes de ACE positivos - conforme já dito - também podem ser produzidos por neoplasias malignas do pulmão, mama, ovário, bexiga e próstata, bem como num nº de doenças não-neoplásicas, tais como: cirrose alcoólica, pancreatite e colite ulcerativa.

Ainda é debatido, contudo, o papel do ACE no acompanhamento/estadiamento do paciente com CA de cólon^{20,21}. Certamente ele não constitui uma medida muito útil de rastreamento *primário* do tumor e, possuindo tantos resultados falsos-positivos, sua detecção se torna suspeita, rebaixando-o a um procedimento de escrutínio secundário ou terciário; seu custo também o limita.

No entanto, Martin e associados concluíram que o nível do ACE é de valor no estadiamento de cura do paciente cujo nível precedente de ACE houvera sido significativamente elevado, tendo retornado a níveis muito baixos ou mesmo não-mensuráveis após a ressecção da massa tumoral. Uma elevação subsequente dos níveis de ACE num paciente deste tipo é considerada por Martin e cols. correlacionável com doença recorrente muito precoce.¹⁰ Eles inclusive reoperaram diversos pacientes baseados na dosagem, e encontraram evidência precoce de doença, oportunamente detectada, mostrando que o ACE se prestaria mais a uma programação imediata de "re-ressecção" curativa e, por dedução, a um controle supostamente definitivo da doença (a elevação de ACE costuma preceder outras manifestações francas do tumor em atividade, como perda de peso ou anorexia, com 06-09 meses de antecedência).

Segundo Polk, Jr.¹⁰ e Spratt: metade dos fracassos no tratamento do CA de cólon após ressecção curativa ocorre dentro de 18 meses após a primeira ressecção. Por conseguinte, é consenso que o "follow-up" deve ser concentrado neste período e presumivelmente se torne menos freqüente posteriormente a ele.

Os autores supracitados acreditam que a re-ressecção curativa após uma cirurgia-padrão raramente acompanha ou coincide com a cura. No entretanto, é profundamente paliativa e prolonga substancialmente a expectativa e a qualidade de vida dos pacientes.

Quanto à probabilidade de a detecção precoce da recidiva através da dosagem de ACE conseguir converter estes mesmos pacientes em 'curados' de longo prazo, ela ainda não foi inteiramente determinada. Acreditam muitos autores que a detecção precoce usando-se tão-somente o nível de ACE infelizmente não bastaria para tal, mas que muito benefício poderá ser dado ao paciente mediante a detecção oportuna do CA colorretal 'recidivante' e sua reprogramação terapêutica judiciosa.

Ainda nesta seara, Safrin e cols.¹⁸, questionando a eficácia do clister opaco e da tomografia computadorizada na detecção precoce da recorrência do CA colorretal, citam entre os parâmetros clínicos que levam o médico a suspeitar fortemente de uma provável recorrência os seguintes : - perda ponderal súbita (às vezes

até após recuperação parcial do peso); provas de função hepática anormais; *níveis de ACE elevados*; e ocorrência de melena.

Shimano²² et al mediram os níveis de ACE nas fezes de pacientes com CA colorretal através de difusão em gel e métodos especiais de imuno-eletroforese. Dezesesseis dentre 22 (73%) dos pacientes com CA de cólon e retal (Dukes' A: 04 positivos em 06; B: 06 +/-08; C: 06 + 07; D: zero +/-01) tinham níveis detectáveis de ACE em seus excretas. Os cirurgiões de Osaka concluíram que o ACE é de valor limitado como um teste *independente* no diagnóstico do CA colorretal.

Fischbach e Mössner²³ avaliaram recentemente a influência do tamanho, histologia e citologia dos adenomas colorretais e da sua remoção nos níveis de ACE face à sua potencial transformação maligna. Em 43% dos pacientes foi observado decréscimo da taxa de ACE após polipectomia. Não foi encontrada qualquer relação com tamanho do adenoma. Houve uma tendência para níveis maiores de ACE no soro de pacientes que portavam adenoma *viloso* (correlação aparentemente significativa com índice de malignidade). As concentrações de ACE eram independentes dos graus de *atipia celular*, mas havia decréscimo após a polipectomia, tanto no tipo viloso como no de atipia celular moderada.

Todavia, pode-se concluir que o ACE não é capaz de 'reconhecer' o potencial maligno do adenoma colorretal, que seria - grosseiramente falando - proporcional à extensão do componente viloso e inversamente proporcional à do componente tubular/papilífero.

Pesquisadores franceses²⁴ (Inst. Pasteur), por sua vez, ensaiam a eventual utilidade, como marcador, da 'vilina' (dos 'villi' intestinais) — anticorpo monoclonal obtido de uma proteína originária da submucosa colônica (no CA colorretal, as lesões destroem essas células, que são liberadas no sangue, antes ainda da diferenciação do tumor). O teste para vilina revela por enquanto 50% de sensibilidade; na outra metade, ela foi degradada ou mascarada por outras proteínas do soro. Neste momento, aqueles imunologistas encontram-se testando diversos anticorpos monoclonais a fim de multiplicar as possibilidades de detectar a vilina sem interferências, isto é, basicamente sem reações cruzadas.

ACE - Conclusões

Os níveis elevados de ACE, portanto, *não* possuem a especificidade esperada, mas uma vez mais mostraram-se de algum valor no acompanhamento de pacientes com neoplasmas já ressecados, após *ressecção curativa* (excetuando-se quimioterapia ou ressecção paliativas) na detecção precoce de recorrência ou de metástases não-diminutas (não detecta micro-implante metastático).

Na tentativa de se buscar uma alternativa mais específica na pesquisa de ACE, uma variante isomérica do

antígeno foi descrita para certos cânceres do tracto gastro-intestinal; concentrações elevadas deste 'ACE-S' aparecem no soro de pacientes com adenocarcinoma do tubo digestivo, mas apenas mui raramente no soro de pessoas normais ou em pacientes com uma ampla variedade de distúrbios não-neoplásicos.

Ainda não se sabe se esta variante poderá de fato exibir maior especificidade⁴. Outros novos potenciais marcadores recém-descobertos vêm sendo testados^{4,25}. Aumentos não-específicos das chamadas 'proteínas-de-fase-aguda' podem representar um guia valioso no futuro, considerando-se que as próprias alfa-globulinas e as glicoproteínas do soro puderam demonstrar algum grau de especificidade.

A Alfa-fetoproteína seria o melhor exemplo até agora, aplicável a outras neoplasias.

AFP - ALFAFETOPROTEÍNA

Apresentação

A alfafetoproteína é a principal proteína presente no soro do feto, sendo sintetizada e secretada pelo fígado fetal e pelo saco vitelino intestinal. As concentrações máximas fetais do soro e do líquido amniótico são alcançadas no final do 1º trimestre de vida fetal e diminuem gradualmente até níveis fracamente detectáveis no nascimento. Tais níveis vão baixando gradativamente até 01 ano após o nascimento, quando já se aproximam bastante dos do adulto (10 ng/ml ou menos). Os níveis do adulto normal oscilam entre 2,3 a 30 ng/ml, dependendo do método de análise³.

Inicialmente tidas como específicas na detecção do carcinoma hepatocelular (CHC) recém-instalado, técnicas sensíveis de rádio-imuno-ensaio têm demonstrado índices de AFP sérica em vários outros distúrbios não-neoplásicos e malignos.

Níveis acima de 50 ng/ml ocorrem em 70-78% dos pacientes com CHC primário nos EUA³, e em mais de 1/3 das crianças com teratoblastomas das gônadas.

Menos freqüentemente a AFP acha-se elevada em outras formas de CA²⁶, incluindo pâncreas (do qual trataremos adiante), estômago (geralmente metástase hepática), tracto biliar e saco vitelino. Novamente aqui, os níveis medianamente elevados de AFP podem ser encontrados em distúrbios não-neoplásicos tais como hepatite viral, hepatopatia alcoólica, RCU e Crohn'.

Muitos comentários acerca da utilidade dos níveis de ACE são igualmente aplicáveis à AFP e nos eximiremos de repeti-los.

Na gestação

Durante a gestação normal, as concentrações séricas maternas de AFP se aproximam de 500 ng/ml. Um aumento abrupto da AFP no soro materno ou no fluido

amniótico parece ser indicativo de perigo fetal. O uso da dosagem de AFP como um dado de monitorização pré-natal encontra-se atualmente sob avaliação.

Valor da AFP no diagnóstico do CHC

Em pacientes com CHC a AFP pode elevar-se a 400 ng/ml, 2000 ng/ml e até mais (70% dos casos no Japão e 30% na Grã-Bretanha), assumindo, pois, utilidade diagnóstica considerável. Alguns portadores de hepatopatia crônica submetidos, por seu turno, a dosagens repetidas de AFP no soro tiveram CHC diagnosticado precocemente.

Eventualmente a dosagem de AFP na suspeita de CHC mostra-se deveras útil. Níveis plasmáticos significativamente elevados ocorrem em mais de 75% dos pacientes com CHC e com carcinomas teratóides de origem ovariana ou testicular. Apesar de este antígeno também poder ser encontrado noutras condições carcinomatosas e em certas doenças não-neoplásicas, pode-se demonstrar a AFP sintetizada pelo hepatocarcinoma dentro dos hepatócitos malignizados.

Embora níveis positivos de AFP não possam inferir sempre um diagnóstico, o teste detém valor preditivo caso se pretenda determinar se um(a) paciente com níveis plasmáticos detectáveis previamente a uma cirurgia de ressecção virá a apresentar uma recorrência, por exemplo de um teratocarcinoma ovariano em seguida a uma ressecção da lesão primária.

O fundamento do uso da dosagem da AFP em hepatocarcinomas é interpretado a partir de uma 'des-repressão da informação genética', que fora anteriormente expressa na vida fetal²⁷. Essa associação mencionada com tumores teratóides foi justamente atribuída a seu conteúdo de elementos derivados do saco vitelino ou dos sinusóides endodérmicos (fontes fetais de AFP no tecido hepático).

Níveis muito elevados (maiores que 1000 ng/ml — assemelhando-se às concentrações séricas fetais) são fortemente sugestivos de um diagnóstico de CHC. A produção de AFP por estes tumores refletiria alterações nas células hepáticas, permitindo nelas a expressão dos códons que normalmente se acham reprimidos.

As titulações de AFP diminuem notoriamente após a ressecção cirúrgica do tecido tumoral; a recorrência de doença maligna, por outro lado, resulta no reaparecimento de níveis séricos aumentados de AFP. Ou, poderão estes refletir doença metastática — aumentos menos significativos que no CHC ocorrem em 10 — 15% dos pacientes com CA gástrico ou hepático, em geral com metástases hepáticas associadas (metástases para fígado de tumor gástrico ou pulmonar¹⁹). Aliás, a partir da introdução dos níveis de AFP e ACE, paralelamente com a US, TC, angiografia, CPRE, CTHPC (Colangiografia trans-hepática percutânea), o nº de ressecções

hepáticas para lesões malignas aumentou marcadamente através dos anos²⁸.

Outros métodos no diagnóstico do CHC

Exemplos isolados de outras proteínas anômalas que foram encontradas em associação com CHC incluem a eritropoetina e uma proteína ligante de vit. B₁₂ atípica. Muito recentemente, passou-se a estudar as (medi)ações das somatomedinas (fatores de crescimento insulina-símiles — IGFs) pelo receptor de insulina nas células de hepatoma de ratos H-35. Nestas, os IGFs atuam através dos receptores IGF induzindo a aminotransferase-tirosina e estimulando o transporte de aminoácidos; e em células Hep-G₂ de hepatoma, uma outra linhagem, os IGFs atuam via receptores IGF estimulando a síntese de glicogênio²⁹.

Os IGFs correspondem a uma família de polipeptídeos que compartilham estrutura homóloga considerável com a insulina e estimulam muitas ações biológicas da própria insulina, tanto respostas metabólicas rápidas como respostas *proliferativas*.

Paralelamente, vêm se desenvolvendo estudos que buscam utilizar Acs monoclonais recém-produzidos no diagnóstico e mesmo no tratamento³⁰ de neoplasias hepáticas.

AFP nas hepatites e nos portadores crônicos do vírus B (HBsAg +)

A AFP pode apresentar-se elevada, em *menor grau*, nas hepatites agudas principalmente as do tipo B, e em hepatopatias crônicas em geral.

Valores bem elevados podem ser observados em alguns casos de hepatite fulminante³¹. Atualmente sabemos que níveis elevados de AFP no soro ocorrem em hepatopatia não-maligna incluindo necrose hepática maciça.

Ainda que apenas 1/3 dos pacientes com hepatite a vírus desenvolva taxas elevadas de AFP (alguns somente um pequeno pico logo após queda de TGO e TGP), 20 a 30% dos pacientes com hepatite ativa e mais de 40% dos pacientes com necrose hepática maciça acusarão elevações séricas significativas (maiores que 50 ng/ml).

Embora propostas como uma indicação *potencial* de regeneração do hepatócito, talvez com significado prognóstico, concentrações séricas *elevadas* de AFP estão curiosamente ausentes em pacientes com hepatite tóxica, após hepatectomia parcial³², e na maioria dos pacientes com hepatite virótica.

Reynolds¹¹ aponta a AFP positiva em 16 de 25 pacientes com CHC (64% de positividade) — 12 dentre 25 (48%) com apenas HBsAg (+) contra 10 dentre os mesmos 25 (40%) com AFP e HBsAg positivos —, porém o diagnóstico sorológico pela AFP como *1ª meio*

de estabelecer o diagnóstico em apenas 01 dos 25 (4%) contra 40% de possibilidade com a biópsia hepática cega enquanto método isolado e 28% com a laparo/peritoneoscopia (ambos conferindo diagnóstico de certeza). Reynolds conclui que AFP elevada sugere fortemente CHC (sobretudo se hepatite — aguda ou subaguda — puder ser descartada em bases clínicas).

Cumpra lembrar que um aumento abrupto na AFP sérica de pacientes com cirrose estabelecida e/ou hepatite crônica agressiva com níveis séricos basais previamente normais ou estabilizados pode indicar o desenvolvimento/instalação de CHC.

AFP em pacientes com Cirrose

A ausência de fetoglobulina detectável não é de significado diagnóstico face à freqüência desse achado. Por outro lado, a presença de níveis acima do normal tem algum valor: como estes pacientes não infreqüentemente são também portadores crônicos do antígeno da hepatite B, é aconselhável procurar fazer essa dosagem (AFP).

Conforme referido no item acima, AFP elevada poderá flagrar um processo carcinomatoso (CHC) recém-instalado num paciente cirrótico.

Kobayashi e cols.³³ (da Kanazawa University, Japão) determinaram — a partir da análise comparativa de vários métodos de varredura (angiografia; TC + angiografia; US abd.) na detecção precoce do CHC em 95 pacientes com cirrose — o nível de AFP a cada 02 meses. Os níveis foram *negativos* em 03 dos 08 casos *confirmados* de CHC, e 03 dos restantes 05 casos demonstraram níveis acima de 400 ng/ml na ocasião do diagnóstico. Estes achados revelam, portanto, a relativa da dosagem da AFP em cirróticos em suspeita de CHC.

Por alguns outros estudos³⁴, não se conseguiu também correlacionar o padrão ecográfico na US e os níveis de AFP determinados no soro.

AFP na detecção precoce do CA de Pâncreas

Dentre os cerca de 14 métodos complementares hoje existentes na feitura do diagnóstico diferencial do CA de pâncreas, a bioquímica e a própria dosagem de AFP passaram a possuir um peso digamos 'menor', embora detenham importância acessória significativa.

Os marcadores sorológicos podem teoricamente ser usados para: o rastreamento da população geral; *propósitos diagnósticos quando a doença for clinicamente suspeitada*; e para o estadiamento/monitorização de pacientes que receberam terapia específica cirúrgica para o CA pancreático.

Até hoje, as tentativas de rastreamento do CA de pâncreas na população geral não se provaram válidas nem clinicamente nem quanto à sua relação custo-

eficácia. Contudo, alguns marcadores bioquímicos foram promissores no diagnóstico e 'follow-up' de pacientes com CA de pâncreas. Estes abrangem testes mais fidedignos do tipo: testes de inibição da aderência leucocitária; detecção do Ag oncofetal pancreático; e dosagem de galactosil-transferase iso-enzima-2 (GT-II). Utiliza-se também AFP fucosilada³⁵.

Outros métodos, incluindo AFP, gonadotrofina coriônica humana, ACE (apesar dos 80% de positividade de alguns autores), e ribonuclease falharam em demonstrar relevância clínica ou especificidade diagnóstica⁷.

Outros métodos no diagnóstico do CA de Pâncreas

'CA 19-9'

O 'CA 19-9' (um antígeno carboidrato monossialogangliosídeo identificado por um anticorpo monoclonal)³⁶ foi comparado com ensaios convencionais de ACE em 615 amostras de soro de: controles saudáveis; pacientes com neoplasias digestivas; pacientes com neoplasias de origem extra-gastro-intestinal.

O 'CA 19-9', num estudo multicêntrico italiano³⁷, revelou maior sensibilidade, *especificidade* e valores prognósticos que o ACE, sobretudo em pacientes com neoplasia localizada *sem* metástases (estando elevado, nesses casos, mais freqüentemente que o ACE), sendo *inclusive* superior ao ACE para detectar tumores primários do pâncreas.

Obs.: Os valores de CA 19-9, ao contrário do ACE (maiores em fumantes), mostraram-se independentes da história de tabagismo.

'Neopterina'

A neopterina, uma substância ligada aos processos de imunidade celular, é excretada em quantidades elevadas na urina de pacientes portadores de doenças malignas — não obrigatoriamente gastro-intestinais (Wachter, 1979).

Putzki et al³⁸ num estudo recente (apenas com pacientes portadores de CA colorretal) concluíram que a sensibilidade da neopterina como marcador para o adenocarcinoma de cólon foi claramente inferior àquela do ACE, APT (antígeno polipeptídico tecidual) e do CA 19-9, inclusive até mesmo mais baixa que a sensibilidade da própria taxa de VHS.

A sensibilidade da neopterina enquanto marcador em potencial para o CA de pâncreas é não menos questionável.

AFP — Conclusões

Kunzle e cols.³⁹ (UNICAMP, 1987) publicaram um levantamento de 21 pacientes com neoplasia primária de fígado e concluíram, baseados também nos mais

recentes e maiores estudos, que os melhores meios até agora demonstrados para o *diagnóstico mais precoce* do CHC são a *Angiografia hepática* e a *dosagem de AFP* (nessa ordem), esta última de grande importância no acompanhamento de *populações de risco*, como nos cirróticos portadores de HBsAg.

Conquanto não pareça haver uma correlação fiel entre a presença de HBsAg e a elevação dos níveis séricos de AFP nos quadros de hepatite crônica ativa, a presença do antígeno da hepatite B e de AFP no soro de fato aponta significativamente para um CHC¹¹, assim como parece se observar uma maior incidência de HBsAg (+) em pacientes com CHC (numa série: quase 10%).

A AFP não pode ser encarada como um teste diagnóstico específico, mas sim meramente um indicativo da proliferação de hepatócitos, a qual sugere a *possibilidade* de desenvolvimento de hepatoma maligno ou algum outro processo (também neoplásico, particularmente).

Ainda deverão ser descobertos, com a introdução de métodos ainda mais sensitivos, vários outros distúrbios onde ocorreria elevação dos níveis de AFP. Não é, pois, um teste definitivo no diagnóstico, mesmo se elevada.

Beta-hCG — GONADOTROFINA CORIÔNICA HUMANA (subunidade Beta)

Apresentação

A gonadotrofina coriônica humana (hCG) é uma glicoproteína composta de duas subunidades dessemelhantes (alfa e beta) ligadas por uma ligação não-covalente, produzida e secretada pelo sinciotrofoblasto⁴⁰.

A seqüência de aminoácidos da sub-unidade alfa é semelhante à do LH e à do FSH, havendo atividade biológica entre ambos, provável reflexo de um único produto genético expresso tanto na placenta como na hipófise.

A sub-unidade beta é também semelhante ao LH, mas contém algumas seqüências singulares de aminoácidos, as quais constituem a base para a moderna análise laboratorial de hCG. No entanto, existe alguma reatividade cruzada mínima com LH, mesmo nos melhores ensaios.

A hCG é produzida pelo blastocisto²⁷ e, embora seja controversa sua detecção no soro materno antes do implante, ela pode ser detectada no 9º ou 10º dia após a ovulação. Portanto, existe uma elevação constante de hCG durante o 1º trimestre até níveis de 100.000 UI/ml ou mais, com um lento declínio nos níveis durante o 2º trimestre, e níveis persistentemente mais baixos até depois do parto.

A meia-vida da hCG é de um dia e meio, permitindo calcular-se o desaparecimento clínico do hormônio

quando se conhece o título original. Uma variação diurna tem pouco significado clínico, tendo-se observado níveis máximos entre 09 horas da manhã e meia-noite. Não foram encontradas variações significativas nos níveis entre fetos masculinos e femininos, e os índices de depuração são inalteráveis durante a gravidez.

Discussão

Valor diagnóstico como Marcador Tumoral

A hCG é elaborada por tumores trofoblásticos tais como o coriocarcinoma e é excretada na urina⁴⁰, fornecendo um meio de diagnóstico e 'follow-up' no pós-operatório de pacientes com esta forma de neoplasia.

A rádio-imunoanálise⁴¹ tem uma sensibilidade em torno de 5-10 mUI/ml. Atualmente, essa é a prova mais sensível e específica existente; um resultado negativo virtualmente exclui a probabilidade de "gravidez" em qualquer local do organismo. Uma prova positiva indicaria *tecido trofoblástico viável*.

Além disso, identificaram-se algumas neoplasias que produzem beta hCG: certos melanomas (que podem metastatizar para o tracto GI); linfomas — a par dos marcadores de superfície e de imunoglobulinas já utilizados na sua classificação; e alguns CAs do ovário⁴², e (aparentemente em menores taxas) do aparelho digestivo (ex.: hepatomas), entre outros.

Não podemos deixar de lembrar que foram relatados, por outro lado, níveis elevados de hCG em algumas gestações complicadas pela prenhez múltipla, diabetes, iso-imunização Rh e hipertensão, embora não se conheça bem o seu significado.

hCG — Principais Situações Clínicas onde sua dosagem teria valor

Dentre as situações clínicas nas quais a dosagem de hCG revela mais nitidamente sua utilidade diagnóstica prática, citemos⁴⁰:

I) a gestação incipiente: pode ser identificada pela maioria das provas imunológicas 06 semanas após a última falha menstrual. As técnicas de rádio-imunoanálise podem detectar a gravidez antes da 1ª falha menstrual;

II) a ameaça de aborto ou aborto incompleto ou retido: níveis baixos ou decrescentes são úteis para avaliar uma ameaça de aborto, um aborto completo ou retido, quando associados ao exame ultrassonográfico do útero.

Exceto para valores obtidos bem no início da gestação, a taxa de beta-hCG/gCG costuma permanecer marcadamente constante em torno de 0,5% durante toda a gestação. Em contraste, o coriocarcinoma pode ser distinto por concentrações plasmáticas absolutas de beta-hCG 03-100x maiores que os valores máximos

observados durante a gravidez, e - mais importante - por razões β hCG/hCG excessivamente altas.

A produção hormonal ectópica poderá ser confirmada se o útero estiver desprovido de um saco gestacional, sendo então útil no diagnóstico de gestação ectópica ou de um tumor produzindo hCG, não necessariamente do tubo digestivo.

Estudaram-se os níveis de hCG, alfa-hCG e beta-hCG em 178 pacientes com tumores não-trofoblásticos. A produção ectópica de alfa e de beta-hCG foi rara (3%) e até agora, os autores foram incapazes de demonstrar a presença de hCG nestes pacientes^{40,41}. Portanto, hCG e suas subunidades livres (tanto alfa como beta) pelos resultados desse estudo não pareceram úteis como marcadores sorológicos para tumores não-trofoblásticos, incluindo alguns gastro-intestinais.

Beta-hCG — Especificidade

A seqüência primária de aminoácidos da subunidade beta é única para cada quatro dos hormônios glicoproteicos, e esta propriedade confere especificidade biológica ao hormônio intacto.

Tumores trofoblásticos ou linhagens celulares derivadas podem também secretar hCG e subunidades alfa e beta. Para certos autores, a produção ectópica de hCG e/ou de suas sub-unidades livres por tumores não-trofoblásticos não seria um fenômeno incomum. Ademais, um determinado nº de linhagens celulares malignas humanas mostrou produzir hCG e/ou subunidades 'in vitro' bem como 'in vivo'. No que tange a tumores do aparelho digestivo (principalmente linfomas, CHC, e alguns tumores metastáticos), é aí que está depositada a maior parcela de esperança de se 'conquistar' um grau definitivo de especificidade diagnóstica através da obtenção de anticorpos monoclonais seletivos.

A produção de hCG pelo próprio tecido normal e também por micro-organismos foi relatada paralelamente. Contudo, a maioria desses estudos se baseou numa medição direta da imunoreatividade relacionada a hCG utilizando-se anti-soros ou métodos de especificidade assaz limitada. Existem apenas poucos relatos que examinam mais detidamente as características imunocitoquímicas da hCG ou de seus subprodutos, o que dificulta qualquer conclusão definitiva a respeito por enquanto.

hCG — Perspectiva atual

Contudo, Ozturk e cols. (num estudo conjunto Mass. Gen. Hosp. — Inst. Gustave-Roussy) recentemente estabeleceram⁴³ uma linhagem celular de CHC humano designada 'FOCUS', que produz e secreta a subunidade beta de hCG. As células 'FOCUS', também demonstraram possuir uma localização intracitoplasmática de

beta-hCG pela técnica de coloração com imunoperoxidase.

Beta-hCG — Conclusões

Tomados em conjunto, esses achados sugerem que as células 'FOCUS' produzem e secretam apenas β hCG e que, até agora, suas propriedades físicas parecem indistinguíveis daquelas da subunidade nativa/padrão⁴³.

Esta única linhagem celular será útil para estudar a regulação do(s) gene(s) de beta-hCG bem como os mecanismos da produção e secreção do β hCG ectópico. Daí, afora sua importância inegável no diagnóstico do coriocarcinoma, a potencial aplicação da beta-hCG na detecção mais precoce do carcinoma hepatocelular.

Agradecimentos

— Prof. Dr. Milton dos Reis Arantes (HUCFF-UFRJ).

Summary:

The author has made a review upon Gastroenterological Tumor Markers. He emphasizes their usefulness and relativity in the diagnosis and prognosis of some malignant neoplasms (specially: hepatocellular carcinoma, adenocarcinoma of pancreas and colon cancer) of the digestive tract.

Also, the value of these markers turns outstanding mainly among the known high-risk groups (cirrhotics and active chronic hepatitis carriers or chronic carriers of virus B, among others); in those groups, sometimes, the dosage of alpha-fetoprotein, v. gr., could be very important as for the hepatocellular carcinoma screening, for instance.

Some markers recently developed from monoclonal antibodies, nowadays under testing, are commented on as well.

Key words: Tumors markers, malignant neoplasms of the digestive tract.

Referências Bibliográficas

1. Nakane PN et al. 'Distribution of oncodevelopmental markers in neoplastic cells: therapeutic implications'. Journal of Histochemistry and Cytochemistry 1984; Aug., 32(8):894-8.
2. Kouyoumdjian JC, Feuilhade F, Rymer JC, Rodrigues LEA. 'Os Oncogenes — conhecimentos atuais e perspectivas futuras'. RBM 1988; maio, 45(5): 143-9
3. McGuigan JE, Leibach JR. 'Imunologia e Doença do Tracto GI'. In: Sleisenger MH, Fordtran JS. 'Tratado de Gastro-Enterologia', trad. da 2ª ed. do original. Interamericana/Saunders, Rio: 1981, vol.01.
4. Hedin A et al. 'A monoclonal antibody-enzyme immunoassay for serum carcinoembryonic antigen with increased specificity for carcinomas'. Proct. Natl. Acad. Sci. USA 1983; 80:3470-4.

5. Warnes TW, Smith A. 'Tumour Markers in Diagnosis and Management'. In: Williams R, Johnson PJ, guest eds. 'Liver Tumours/Baillière's Clinical Gastroenterology — International Practice and Research. London: Baillière Tindall vol.01, nº01, Jan. 1987.
6. Jones DB, Koorey DJ. 'Screening Studies and Markers'. In: Rustgi VK, guest ed. 'Hepatic Carcinoma'/Gastroenterology Clinics of North America'. Philadelphia:Saunders, Dec. 1987, vol.16, nº04.
7. Sirinek KR, Aust JB. 'Pancreatic Cancer: Continuing Diagnostic and Therapeutic Dilemma'. In: 'GI and Hepatobiliary Malignancies'/Surgical Clinics of North America'. Philadelphia: Saunders, Aug. 1986, vol.66, nº 04.
8. Lo Gerfo P, Hester FP, Barker HG, Bennett S. 'Exames Imunológicos para a Verificação de Cânceres Gastro-Intestinais'. In: Turrel R (red. conv.)/Vinhães JC (rev. ed. bras.). 'Doenças do Cólon e Anorretais'/Clínica Cirúrgica da Am. do Norte'. Rio: GB Koogan, ago. 1972, 829-837.
9. Habr-Gama A, Gama-Rodrigues JJ, Bettarello A. 'Câncer do Estômago e do Intestino Grosso — Prevenção e Detecção'. São Paulo: EPU/EDUSP, 1980.
10. Polk HC Jr, Spratt JS. 'Recurrent Cancer of the Colon' from 'Symposium on Colon and Rectal Surgery'. In: 'Surgical Clinics of North America'. Philadelphia: Saunders, Feb. 1983, vol. 63, nº 01.
11. Reynolds TB. 'Diagnostic Methods for Hepatocellular Carcinoma'. In: Okuda K, Peters RL. 'Hepatocellular Carcinoma'/Wiley Series on Diseases of the Liver'. New York: John Wiley & Sons, 1976, Chap. 18.
12. Uflacker R. 'Radiologia Intervencionista'. São Paulo: Sarvier, 1987.
13. (Editorial). "Early Diagnosis and Screening for Pancreatic Cancer". The Lancet vol.II for 1987, nº 8510, (Oct.), 785-6.
14. Kawai K. 'Early Diagnosis of Pancreatic Cancer'. Tokyo: Igaku-Shoin Ltd., 1980.
15. Itai S et al. 'Significance of 2-3 and 2-6 Sialylation of Lewis A Antigen in Pancreas Cancer'. Cancer 1988 (Feb.15), 61(4): 775-787.
16. Nishida K et al. 'Estimation of Carbohydrate Antigen (CA)19-9 Levels in pure Pancreatic Juice of Patients with Pancreatic Cancer'. The Am. J. of Gastroenterology 1988 (Feb.), 83(02): 126-9.
17. Azevedo J de RS de et al. 'Aspectos Atuais do CA de Pâncreas'. In: 'III Jornada Médica da Clínica Bambina'. Rio, set./1988.
18. Safrit HD et al. (Reviewers' Comments on) 'Recurrent Colorectal Carcinoma: Evaluation with Barium Enema Examination and CT' (from Chen Yu M et al. 'Radiology' 1987; 163: 307-310). In: Investigative Radiology 1988 (Mar.), 23, 233-4.
19. Spiro HM. 'Clinical Gastroenterology'. New York: Mcmillan Publishing Co., Inc., 1977, 2nd Ed.
20. Cunningham L. et al. 'Immunoperoxidase Staining of Carcinoembryonic Antigen as a Prognostic Indicator in Colorectal Carcinoma'. Dis. Col. & Rect. 1986 (Feb.), 29:111-116.
21. Wiggers T et al. 'A Multivariate Analysis of Pathologic Prognostic Indicators in Large Bowel Cancer'. Cancer 1988 (Jan. 15), 61(02): 386-395.
22. Shimano T et al. 'Usefulness of Carcinoembryonic Antigen Measurement in Feces of Patients with Colorectal Cancer'. Dis. Col. & Rect. 1987 (Aug.), 30(08): 607-610.
23. Fischbach W. Mössner J. 'Do Size, Histology, or Cytology of Colorectal Adenomas and their Removal Influence Serum CEA?'. Dis. Col. & Rect. 1987 (Aug.), 30(08): 595-9.
24. 'CENDOTEC' (Informe). In: 'Atualidades Médicas'. JBM ago./1988, 55(02), 98.
25. Fernández de Sevilla T et al. 'Valor de la determinación de un CEA monoclonal (CEA-MARIA) en el diagnóstico de serositis neoplásicas'. Revista Clínica Española 1988 (Mayo), 182(08): 444.
26. Morimoto H. et al. 'Alpha-Fetoprotein-Producing Renal Cell CA'. Cancer 1988 (Jan. 01): 84-8.
27. Robbins SL, Cotran RS. 'Pathologic Basis of Disease'. Philadelphia: Saunders, 1979, 2nd. Ed.
28. Nakamura K et al. 'Liver Resection for Benign and Malignant Lesions'. Jikei Med. J. 1984 (June), 31(02): 175-185.
29. Krett NL, Heaton JH, Gelehrter TD. 'Mediation of Insulin-Like Growth Factor Actions by the Insulin Receptor in H-35 Rat Hepatoma Cells'. Endocrinology 1987, 120(01): 401-8.
30. Wilson CB, Epenetos AA. 'Use of monoclonal antibodies for diagnosis and treatment of liver tumours'. In: Williams R, Johnson PJ, guest eds. 'Liver Tumours/Baillière's Clinical Gastroenterology — International Practice and Research. London: Baillière Tindall vol. 01, nº 01, Jan. 1987.
31. Galizzi Fº J. 'Carcinoma Hepatocelular'. Moderna Hepatologia (Boletim do Serviço de Hepatologia da Santa Casa do Rio de Janeiro) jun./1984, ano 09, nº 02.
32. Boltri F et al. 'Trattamento chirurgico delle metastasi epatiche'. Min. Chir. 1986 (31 Dicembre), 41(23-24): 1981-1991.
33. Kobayashi K et al. 'Screening Methods for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma'. Hepatology 1985, 05(06): 1100-5.
34. Maringhini A et al. 'Ultrasonography and Alpha-Fetoprotein in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis'. Dig. Dis. and Sci. 1988 (Jan.), 33(01): 47-51.
35. Aoyagi Y et al. 'The Fucosylation Index of Alpha-Fetoprotein and its Usefulness in the Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma'. Cancer 1988 (Feb. 15), 61(04): 769-774.
36. Ichihara T et al. 'Immunohistochemical Localization of CA 19-9 and CEA in Pancreatic Carcinoma and Associated Diseases'. Cancer 1988 (Jan. 15), 61(02): 324-333.
37. Andriulli A et al. 'Prospective Evaluation of the Diagnostic Efficacy of CA 19-9 Assay as a Marker for Gastrointestinal Cancers'. Digestion 1986, 33: 26-33.
38. Putzki H et al. 'Neopterin — a Tumor Marker in Colorectal Carcinoma?'. Dis. Col. & Rect. Nov. 1987, 30(11): 879-883.
39. Kunzle JE, Ziliotto A Jr., Mansur Mendes JA, De Andrade JC. 'Neoplasia maligna primária de Fígado'. Acta Oncologica Brasileira (órgão oficial da Fundação Antônio Prudente/São Paulo, SP), maio-agosto/1987, 07(02): 73-76.
40. Ellis JW, Beckmann CRB (trad.: Lemos JI). 'Manual de Obstetrícia'. Rio: Prentice-Hall do Brasil, 1986.
41. Ozturk M, Bellet D, Manil L, Hennen G, Frydman R, Wands J. 'Physiological Studies of Human Chorionic Gonadotropin (hCG), alfa-hCG, and beta-hCG as Measured by Specific Monoclonal Immunoradiometric Assays'. Endocrinology 1987, 120(02): 549-558.
42. Panza N. 'Cancer Antigen 125, Tissue Polypeptide Ag, Carcinoembryonic Ag, and β -chain Human chorionic Gonadotropin as Serum Markers of Epithelial Ovarian Carcinoma'. Cancer 1988 (Jan. 01), 61(01): 76-83.
43. Ozturk M, Bellet D, Isselbacher KJ, Wands J. 'Ectopic β -Human Chorionic Gonadotropin Production by a Human Hepatoma Cell Line ('FOCUS')'. Endocrinology 1987, 120(02): 559-566.