

APLICAÇÃO LABORATORIAL DO β hCG COMO MARCADOR TUMORAL PARA DIAGNÓSTICO DO CÂNCER

Laboratorial Application of β hCG a Tumor Marker for Diagnosis of Cancer

**Gabriela Campos
Isabela Maria F. Feldhaus
Larissa Gequelin dos Santos
Lorrayne de Willian's Caillet de Oliveira de Souza**

RESUMO

O objetivo desse estudo é a aplicabilidade do hormônio β hCG (gonadotrofina coriônica humana fração beta) na função de marcador tumoral no diagnóstico de neoplasias. Marcadores tumorais são substâncias encontradas normalmente no sangue ou na urina, utilizados para pesquisar e diagnosticar neoplasia e alterações genéticas, sendo associados a outros exames para confirmação do diagnóstico. Uma importante característica associada a marcadores tumorais é que sua detecção está relacionada com a formação ou crescimentos de células neoplásicas, é utilizado no tratamento de câncer principalmente relacionado ao tempo de meia vida, a fim de reconhecer a eficácia do mesmo. Mesmo que tenha um importante papel no diagnóstico, tratamento e monitoração de pacientes neoplásicos, ainda não existe um marcador tumoral que seja ideal, que seja específico e sensível ao mesmo tempo e que apresente níveis que sejam proporcionais ao tamanho do tumor. A utilização de marcadores tumorais juntamente com a ultrassonografia transvaginal é utilizada para o diagnóstico de tumores no ovário pois pode ocorrer positividade do teste no soro da paciente, lavado peritoneal e no líquido intracístico de tumores benignos ou malignos. Os resultados falsos positivos podem ocorrer na determinação do hCG devido a uma reação cruzada com o hormônio luteinizantes, por neutralização inadequada ou não neutralização, esses resultados falsos podem ser identificados de forma quantitativa e na relação de análise de soro e urina utilizados no mesmo método. No caso de um resultado positivo fidedigno, a classificação é feita por três categorias: tumor de células ativo, tumor de células germinativas quiescente e aumento inexplicado da hCG. O estudo teve por base mostrar a significância do uso dos marcadores tumorais para detecção de neoplasias, especificamente o hormônio β hCG; apesar desse marcador apresentar importante significado clínico em relação a diagnóstico, monitoramento a resposta ao tratamento e detecção precoce de recidiva, é difícil definir o valor normal hCG, pois existem diferentes formas de identificar esse marcador, cada um tem seu parâmetro, e mesmo que muito sensível não significa que se detectado em doses elevadas irá significar especificamente uma neoplasia.

Palavras chave: Neoplasia, marcadores tumorais, β hCG, diagnóstico.

INTRODUÇÃO

A primeira descrição de um marcador tumoral ocorreu em 1847, quando Sir. Bence Jones identificou uma proteína específica na urina de doentes com mioma múltiplo. Marcadores tumorais são substâncias detectáveis no sangue, e, em outros fluídos biológicos, como por exemplo a urina, de indivíduos portadores de neoplasias. Em sua maioria, são proteínas ou pedaços de proteínas, compreendendo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios, que, podem ser identificados e quantificados através de técnicas de bioquímica e imunohistoquímica no sangue e tecidos, além de testes genéticos utilizados para pesquisas de oncogenes e alterações genéticas (REIS, 2006).

O aparecimento de marcadores, bem como alterações em sua concentração, são fatores relacionados com a formação e o crescimento de células neoplásicas. Essas substâncias são produzidas, primeiramente pelo próprio tumor, ou, posteriormente pelo organismo do portador da doença, em resposta a presença da neoplasia. Uma das características mais importantes dos marcadores tumorais no tratamento de neoplasias, é o tempo de permanência em circulação, obtido através do tempo de meia vida, isto é, o tempo necessário para que a concentração da substância seja reduzida à metade. Tal fator é capaz de reconhecer a eficácia do tratamento que está sendo aplicado. Por exemplo, se o tempo de meia vida observado for expressivamente maior do que o esperado, significa que o tratamento não foi eficaz o suficiente para remover o tumor (FERRAZ; ANDRIOLO, s/d).

Os marcados tumorais possuem papel fundamental na manipulação clínica de pacientes com neoplasias, auxiliando no diagnóstico, estadiamento clínico, monitoramento da resposta terapêutica, localização de metástases, identificação de recidiva da doença, desenvolvimento de novos tratamentos, e, também na triagem populacional.

Atualmente, ainda não foi identificado nenhum marcador tumoral que preencha todos os requisitos para ser considerado um marcador ideal, o qual deve ser produzido

por todos os tumores da mesma linhagem, e, seus níveis devem ser detectados mesmo na presença de pequena quantidade de células. Os níveis séricos necessitam refletir precisamente a evolução clínica e a regressão da doença, sendo a sua normalização um indicativo de cura. Precisa ser sensível e específico, além de apresentar níveis proporcionais ao tamanho do tumor, ser útil no estabelecimento do prognóstico, adiantar a identificação de ocorrência de recorrências e permitir a seleção do tratamento mais adequado.

Como citado anteriormente, alguns hormônios também podem ser empregados como marcadores tumorais. Tal descoberta aconteceu no período de 1928 a 1963. A utilização de hormônios como marcadores tumorais ocorrem de duas maneiras; pelo aumento da produção pelo tecido endócrino, responsável pela fabricação desse hormônio, ou pela produção ectópica, realizada por um tecido normalmente não produtor de hormônios.

O β hCG (gonadotrofina coriônica humana fração beta) é uma subunidade do hormônio hCG, caracterizado por ser um hormônio glicoproteico, de peso molecular alto, secretado pelo tecido sincício-trofoblasto placentário, que, portanto, apenas é encontrado normalmente na gravidez (MATSUMOTO; BARRETO; CARAN, 2006) As formas de β hCG que possuem grande importância clínica são as moléculas livres (F- β hCG) detectadas na gestação e tumores não trofoblásticos, as formas pré-beta encontradas na placenta, e, também as subunidades β hCG clivada ou hiperglicolisada, encontradas tanto na gravidez como em tumores trofoblásticos e não trofoblásticos. O β hCG determina a atividade biológica e a especificidade imunoquímica da molécula de hCG. É um dos principais marcadores dos tumores de células germinativas (os quais localizam – se preferencialmente na região sacrococcígea, mediastino, ovário e testículo), sendo amplamente utilizado também em tumores trofoblásticos e câncer de mama. (MEDEIROS; NORMAN, 2006).

O objetivo desse trabalho foi identificar e evidenciar a função do hormônio β hCG empregado como marcador tumoral no acompanhamento e diagnóstico de pacientes com determinados tipos de neoplasia, utilizando como base, estudos científicos referentes ao tema.

DESENVOLVIMENTO

β hCG e sua importância clínica

As formas de β hCG com importância clínica são as moléculas livres (F- β hCG) detectadas na gestação e tumores (SEBASTIÃO; NORMAM, 2006). Esse hormônio encontra-se elevado nos tumores de células germinativas (carcinoma embrionário) e em todos os tumores trofoblásticos (MATSUMOTO; BARREIRA; CARAN, 2006) e é altamente sensível. Porém a gonadotrofina coriônica pode ser encontrada em níveis elevados em outras doenças, como úlceras duodenais, cirrose, inflamações intestinais e câncer de mama, afirma Fausto. Esse fato a distância de ser um marcador ideal.

Figura 1: β hCG elevado em patologias

β -hCG	
Tumores	tu trofoblásticos tu de células germinativas câncer de mama
Não tumores	gravidez úlceras duodenais inflamações intestinais cirrose

Fonte: Adaptado de MATSUMOTO, BARRETO, CARAN, s/d.

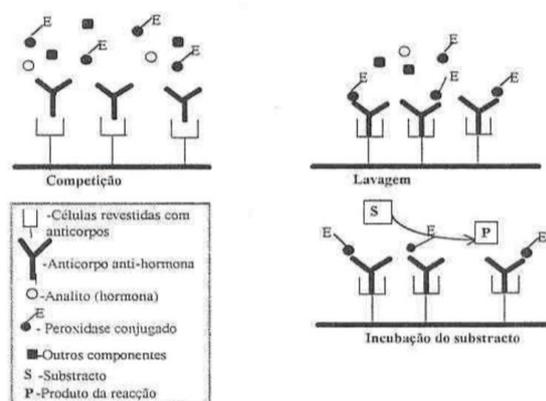
Ferraz (s.d) afirma que o tempo de permanência do hormônio em circulação, é uma das características mais relevantes. E no caso do β hCG, esse tempo de meia vida pode variar de 24-36 horas e mesmo concentrações elevadas deste marcador devem normalizar 5-7.5 dias, após a cirurgia, se todo o tumor for removido (MAURÍCIO, 2000).

Em relação às técnicas de detecção dos níveis do hormônio no organismo, Saavedra (2004) explica que primeiro foram usados métodos biológicos e depois essa medição passou a ser por métodos imunológicos quantitativos e qualitativos, como as técnicas de hematoaglutinação e imunoensaios.

A técnica utilizada para dosar o hormônio, de acordo com Maestá (2000) é a técnica de ensaio imunoenzimático ELISA, utilizando o soro do paciente. Amado (2002), divide a técnica de duas formas: técnica direta e indireta. Na direta, o anticorpo específico é fixado sobre tubo de microtitulação. Então a amostra e uma quantidade conhecida de conjugado "toxina-enzima" são incubados simultaneamente. Depois que é feita lavagem, a toxina/enzima que está ligada ao tubo por intermédio do anticorpo, é "revelada" por junção do substrato cromógeno específico de enzima. A cor obtida pode ser medida por fotometria ou visualmente.

Na técnica indireta, a toxina é fixada no tubo um conjugado toxina-polipeptídeo. Então a amostra e uma quantidade de anticorpo são incubados simultaneamente. Após a lavagem, a quantidade de anticorpo ligado ao tubo é determinada pela junção de um conjugado enzimático. A cor obtida é medida do mesmo modo que na técnica direta.

Figura 2: Método Imunoenzimático - ELISA

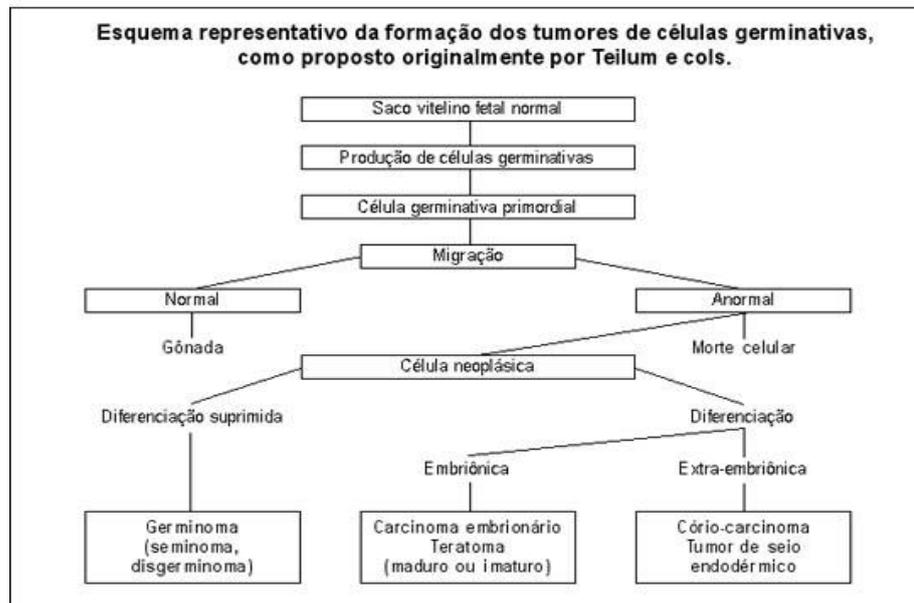


Fonte: AMADO (2002).

Para garantir a confiabilidade dos resultados dos marcadores tumorais, também é necessário ter um controle de qualidade. Ferraz afirma que deve ser da mesma forma que para os demais procedimentos laboratoriais, devendo ser considerado as fases pré-analítica, analítica e pós analítica.

Naoum (2014) explica que a gonadotrofina coriônica humana como marcador, pode ser utilizado tanto para detectar câncer no ovário como câncer nos testículos, o que o torna não específico para um único tipo de tumor.

Figura 3: Formação dos tumores em células germinativas



Fonte: BARROS

De acordo com Matsumoto, Barreira e Caran (2006) os tumores de células germinativas correspondem a 3% das neoplasias que acometem crianças e adolescentes, ocorrendo principalmente na região sacrococcígea, no ovário, no testículo e no mediastino.

O câncer de ovário é a principal causa de morte entre os tumores ginecológicos, sendo responsável por cerca de 5% dos cânceres entre as mulheres (LIMA, 2015). Juntamente com a ultrassonografia transvaginal, a utilização de marcadores sorológicos tumorais é comumente utilizada para o diagnóstico de tumores do ovário, pois podem positivar tanto no soro, como no lavado peritoneal ou no líquido intracístico de tumores benignos ou malignos do ovário (LIMA, 2015).

Para detecção de Doença Trofoblástica Gestacional (DTG), a β hCG está diretamente relacionada com o número de células trofoblásticas viáveis, pois em caso de DTG a dosagem estará muito elevada, e valores acima de 200.000UI/ml são muito sugestivos para esta doença. O uso do marcador tumoral β hCG não só é importante no diagnóstico como também durante o tratamento. Segundo Marques e Cunha (2012), a DTG se define como um grupo de estados gestacionais e neoplásicos que derivam do

trofoblasto, dividido em gestações molares – mola hidatiforme completa (MHC), mola hidatiforme parcial (MHP) e mola invasiva (MI) – e tumores trofoblásticos: coriocarcinoma e tumor do leito placentário.

A MHC é considerada o tipo mais comum de DTG, é resultante da fertilização de um óvulo vazio com duplicação dos cromossomas paternos, o resultado é a perda com embrião com a proliferação do tecido trofoblástico. Na verificação de dosagem de β hCG, o aumento pode ter se originado devido a presença de quistos da teca luteínica, hiperemese gravídica ou hipertiroidismo, para fechar o diagnóstico é utilizada a ecografia a fim de excluir a possibilidade de uma gravidez intra-uterina normal. A retirada do tumor é feita por curetagem e em 15% dos casos ocorre recidiva de mola invasiva ou coriocarcinoma, o acompanhamento se faz por meio de medições seriadas de β hCG.

A MHP, juntamente com a MHC constitui 80% dos casos de DTG, ocorre quando há fertilização de um óvulo por dois espermatozoides, sendo assim as alterações coriônicas e a proliferação do trofoblasto são menos evidentes. Como o feto é triploide acaba por não sobrevivendo e o diagnóstico é feito por dosagem de β hCG e ecografia, que irá indicar o tipo de mola existente.

A MI ocorre em cerca de 10% dos casos de MHC que já foram tratados, a dosagem de β hCG permanece persistentemente elevada, a paciente apresenta hemorragia vaginal anormal. As molas apresentam um comportamento local agressivo, podendo ocorrer invasão miometrial e vascular, e podendo ocasionar ruptura uterina e hemorragia intraperitoneal grave devido a invasão para o peritoneo.

A ocorrência do coriocarcinoma de ovário é mais comum em mulheres na idade fértil, onde os níveis séricos do β hCG são sugestivos para essa neoplasia quando >16.000 mUI/mL. (LIMA, 2015). E também testes imunohistoquímicos podem mostrar imunopositividades com anticorpos anti β hCG, e as células sinciotrofoblásticas podem ser imunopositivas para esse marcador também (MARTA, 2012).

O tumor do leito placentário (TLP), desenvolve-se após a gravidez ou em um aborto não molar, composto por células trofoblásticas intermediárias, desse modo os níveis de β hCG são normais ou levemente elevados.

A grande maioria dos tumores testiculares são tumores de células germinativas, onde apesar de serem raros, é a neoplasia mais comum no sexo masculino com idade

entre os 15 e 35 anos. Os tumores germinativos do testículo são divididos em dois subgrupos, os seminomas, mais frequentes em pessoas mais velhas e com comportamento clínico indolente. Já os tumores não seminomatosos incluem vários tipos celulares, é são mais comuns em pessoas com idades entre 18 e 30 anos (BARREIRA, 2010).

A presença de tumores de células germinativas do testículo, que produzem hCG, elevam os níveis séricos de hCG, que podem ser observados em tumores de células germinativas seminomatosos e nos não seminomatosos. Nos tumores seminomatosos, cerca de 10% dos casos apresentam uma elevação <100 mUI/mL, e nos tumores não seminomatosos essa elevação é frequente em 40 a 60% dos casos metastáticos (BARREIRA, 2010).

Contudo, resultados falsos positivos podem surgir na determinação do hCG devido a reação cruzada com a hormona luteinizante, por testes que não neutralizam ou neutralizam inadequadamente os anticorpos heterofílicos. Esses falsos positivos podem ser identificados por dois critérios citados por Barreira (2010):

- 1) uma diferença de mais de 5 vezes no valor da hCG sérica, usando dois métodos de detecção, ou resultados de hCG negativos no método alternativo e 2) a presença de hCG no soro e a sua ausência numa amostra da urina colhida na mesma altura usando o mesmo método (BARREIRA, 2010, p. 12).

Quando a elevação do hCG é verdadeira, ela é classificada em três categorias, tumor de células germinativas ativo, onde os níveis estão aumentados em três determinações consecutivas, indicando suspeita de tumor residual; tumor de células germinativas quiescente, quando os valores de hCG são persistentes, mas sem aumento; e aumento inexplicado da hCG, quando não se têm evidências de tumor (BARREIRA, 2010).

CONCLUSÃO

Em virtude do que foi mencionado no artigo, conclui-se que os marcadores tumorais são de grande importância para o diagnóstico das neoplasias, o marcador em estudo β hCG, apresenta grande sensibilidade para detecção de alguns tipos de neoplasias de testículo e ovário, e principalmente coriocarcinoma. Os níveis de hCG encontrados no organismo do paciente, depois de dosados podem ser essenciais para diagnóstico, acompanhamento do tratamento e detectar recidiva do câncer. Como mencionado, mesmo que possua essas importantes qualificações, não é considerado específico, já que não compreende somente um tipo de neoplasia, além de que pode estar aumentado em algumas outras doenças que não estejam relacionadas ao câncer. Por esse motivo é necessário que o diagnóstico de marcadores tumorais seja acompanhado por outros exames confirmatórios, para que haja confiabilidade nos resultados.

REFERÊNCIAS

AMADO, M.A. Métodos imunológicos na detecção e determinação de aflatoxinas em alimentos: vantagens e inconvenientes. Revista Millenium, n. 26, 2002. Disponível em: < http://www.ipv.pt/millenium/Millenium26/26_21.htm > Acesso em: 06 abr. 2017.

BARREIRA, P.M.B. Tumor germinativo do testículo, sarcoidose e aumento inexplicável do marcador tumoral gonadotrofina coriônica humana no mesmo doente. Artigo tipo “case report”, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2010. Disponível em: < <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53396/2/Pedro%20Miguel%20Brando%20Barreira.pdf> > Acesso em: 07 abr. 2017.

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: 07 abr. 2017.

LIMA, C.A. GDF-15 tecidual e sérico em neoplasias de ovário. 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde na área de concentração em Patologia Humana) - Pós-graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, 2015.

MAESTÁ, I.; RUDGE, M.V.C.; PASSOS, J.R.S.; CALDERON, I.M.P.; CARVALHO, N.R.; CONSONNI, M. Características das Curvas de Regressão da Gonadotrofina Coriônica Pós-mola Hidatiforme Completa. **RBGO**, v. 22, n. 6, p. 373-380, 2000.

MARTA, R.M. Neoplasia germinativa mista de ovário. Faculdade de Medicina de Campos. Campos dos Goytacazes. 2012. 30 p. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Medicina) - Faculdade de Medicina de Campos dos Goytacazes, 2012.

MATSUMOTO, F.Y.; BARRETO, G.G.L.; CARAN, E.M.M. A Importância clínica dos marcadores tumorais na Oncologia Pediátrica. *Pediatria Moderna*, v. 42, p. 177-180, 2006.

MAURÍCIO, M. J. Tumores de células germinativa testiculares: aspectos clínicos e análise de sobrevivência. 2000. 132 p. Dissertação (Mestrado em Oncologia) - Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto, 2000.

MEDEIROS, S. F.; NORMAN, R. J. Formas moleculares da gonadotrofina coriônica humana: características, ensaios e uso clínico. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 4, p. 251-63, 2006.

NAOUM, P.C. Marcadores Tumorais. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP – 2014. Disponível em: <http://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/sinalizacao_do_cancer>

SAAVEDRA, M.S.; FILGUEIRA, E.E.; PESSACQ, M.T.; SCHWEIZER, J.R.; CALCAGNO, M.L; FENILI, C.A. Formas moleculares da gonadotrofina coriônica humana (hCG). Impacto en su medición. **Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo**, v. 41, n. 1, p. 27-45, 2004.