

ANÁLISE EM PACIENTES DO HOSPITAL A. C. CAMARGO DE DOIS MARCADORES TUMORAIS: CA-72.4 E CYFRA-21.1

*Analysis in patients of the Hospital A. C. Camargo of two tumor markers:
CA-72.4 and CYFRA-21.1*

JOSÉ ALEXANDRE MARZAGÃO BARBUTO¹ EMILIA EMIKO ODA²
RICARDO MANOEL DE OLIVEIRA³

O comportamento dos marcadores CA-72.4 e CYFRA-21.1 foi analisado em pacientes do Hospital A. C. Camargo. A dosagem dos níveis séricos de CA-72.4 foi realizada em 49 pacientes por ensaio automatizado de quimioluminescência e mostrou-se útil nos dois grupos de pacientes analisados, com tumores de esôfago e gástricos. Em ambos os casos, houve um aumento de sensibilidade quando se acrescentou a dosagem deste marcador à do antígeno carcinoembrionário (CEA) ou ao marcador CA-19.9. Foram mais sensíveis as associações CA-72.4 e CA-19.9 para os tumores de esôfago, e CA-72.4 e CEA para tumores gástricos. Já o marcador CYFRA-21.1 foi analisado por radioimunoensaio em 102 doadores normais do banco de sangue do HACC e em 20 pacientes com tumores de pulmão. Nestes últimos, o CYFRA-21.1 esteve alterado em 55% dos casos. Desta forma, o marcador CYFRA-21.1 pode ser considerado, como a enolase neurônio-específica (NSE), uma ferramenta muito útil no seguimento de pacientes com tumores de pulmão.

Unitermos: Marcadores tumorais - CA-72.4 - CYFRA-21.1.

Keywords: Tumor markers - CA-72.4 - CYFRA-21.1.

Trabalho realizado no Departamento de Patologia Clínica e Hemoterapia do Hospital A. C. Camargo.

- 1 - Professor Doutor do Depto de Imunologia do ICB/USP, Consultor do Depto de Patologia Clínica e Hemoterapia do Hospital A. C. Camargo.
- 2 - Farmacêutica-Bioquímica do Depto de Patologia Clínica e Hemoterapia do Hospital A. C. Camargo.
- 3 - Diretor do Depto de Patologia Clínica e Hemoterapia do Hospital A. C. Camargo.

Introdução

O uso clínico de marcadores tumorais pode fornecer instrumentos mais acurados para o acompanhamento de pacientes portadores de neoplasias. Apresentamos recentemente relato onde analisamos o comportamento de diversos marcadores tumorais em pacientes do Hospital A. C. Camargo (HACC) (submetido para publicação). No presente trabalho descreveremos uma avaliação preliminar de dois marcadores tumorais, o CA-72.4 e o CYFRA-21.1, que ainda não têm sido utilizados regularmente no HACC.

O marcador CA-72.4 foi definido por um anticorpo monoclonal produzido contra células de carcinoma mamário. Seus níveis foram encontrados alterados em pacientes com tumores gástricos, colorretais, de mama, de ovário, de próstata e de pâncreas (1). Sua associação com outros marcadores (tais como CEA e CA-19.9) parece melhorar a sensibilidade da detecção tumoral em tumores gástricos e pancreáticos (2). Outra vantagem associada a seu uso parece ser sua maior especificidade para doenças malignas. Embo-

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo - Depto de Patologia Clínica e Hemoterapia - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-900 - São Paulo - SP.

Tabela 1 - Resultados obtidos na dosagem sérica do antígeno CA-72.4 em 49 pacientes com câncer (Hospital A. C. Camargo)

Grupo diagnóstico	N	Aumento relativo				Positivos (%)
		min	max	médico	médio entre positivos	
sem diagnóstico	2	1.9	9.3	5.6	5.6	2 (100%)
esôfago	7	0	146	26.9	40.1	4 (57%)
gástricos	40	0	30	3.1	4.7	17 (43%)

a - O aumento relativo foi obtido dividindo-se o valor dosado pelo valor considerado normal para este marcador (37 U/ml).

b - Positivo foi considerado um valor acima do normal para este marcador (37 U/ml).

ra sua dosagem ainda não venha sendo solicitada regularmente no HACC, apresentamos, neste trabalho, um levantamento inicial de seu comportamento em nossos pacientes portadores de tumores esofagogástricos, uma das indicações para o uso deste marcador.

O outro antígeno estudado, o CYFRA-21.1, é um fragmento da citoqueratina 19, encontrado aumentado no soro de pacientes com câncer, principalmente naqueles com carcinomas espinocelulares (3). Este antígeno tem sido encontrado alterado com frequência em pacientes com carcinomas de pulmão do tipo non-small cell lung carcinoma (NSCLC). Estudo recentemente publicado relata uma avaliação multicêntrica na Europa, onde este marcador esteve alterado em 57% dos pacientes com carcinomas espinocelulares de pulmão, em 34% dos pacientes com carcinoma indiferenciado de células grandes e em 27% dos pacientes com adenocarcinomas de pulmão (4). No total (entre 547 pacientes), este marcador apresentou uma sensibilidade de 41% para NSCLC e de 16% para pacientes com carcinoma de pulmão de células pequenas (n=74). No mesmo estudo, o CYFRA-21.1 apresentou maior sensibilidade que outros marcadores como o SCC (squamous cell carcinoma marker) e o CEA, sendo comparável, em sensibilidade, ao TPA (tissue polipeptide antigen). Os níveis do CYFRA-21.1 apresentaram ainda boa correlação com a extensão da doença, considerando-se o tamanho tumoral e o estadiamento pelo critério da UICC (4).

No mesmo estudo multicêntrico acima citado, que incluiu 711 indivíduos sadios, o percentual de 95% para indivíduos normais foi de 1.2 ng/ml e de 2.95 ng/ml para indivíduos com doenças pulmonares benignas. Através de análise de distribuição cumulativa, o nível de 3.3 ng/ml foi estabelecido como fornecendo uma especificidade de 96%. Sendo de definição recente, a dosagem deste marcador não tem sido solicitada no HACC, mas foi o objeto do presente estudo, onde deter-

minamos seu comportamento em um grupo de indivíduos sadios e em pacientes com câncer de pulmão.

Material e métodos

Os exames descritos neste trabalho foram realizados em soro de doadores normais do banco de sangue e em soro de pacientes do HACC. Estes últimos tiveram outros exames solicitados e se aproveitou parte do soro obtido para a realização das dosagens dos marcadores.

Os níveis séricos de CA-72.4 foram determinados por ensaio de quimioluminescência (kit comercial da Byk-Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG) em aparelho automatizado (LIA-mat System 300), enquanto o antígeno CYFRA-21.1 foi dosado por ensaio imunoradiométrico, com utilização de dois anticorpos monoclonais (kit comercial da CIS bio international). Os antígenos carcinoembrionário (CEA) e CA-19.9 foram também dosados por quimioluminescência (Byk-Sangtec) e a enolase neurônio-específica (NSE) foi dosada por Elisa (kit comercial da Roche, em aparelho automatizado Cobas Core).

Resultados

CA-72.4

Para descrever parcialmente seu comportamento em nossa população-alvo, realizamos dosagens deste marcador em 49 pacientes. A tabela 1 apresenta a distribuição dos pacientes e a análise dos resultados obtidos. É interessante notar a alta frequência de resultados positivos obtidos de maneira geral, bem como a intensidade destes aumentos entre os pacientes com tumores de esôfago. Estas observações confirmam o esperado por dados da literatura e reforçam o interesse na melhor caracterização deste marcador em nossa população.

Em 23 dos pacientes que tiveram o nível sérico de CA-

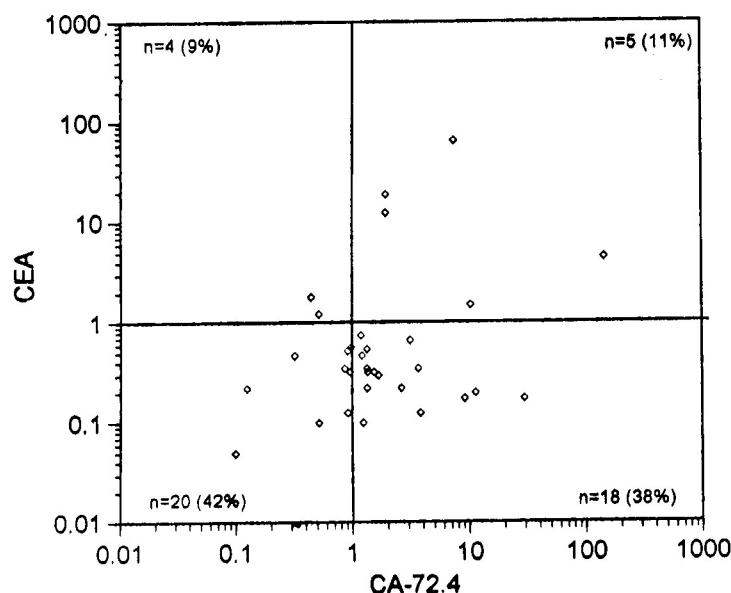


Figura 1 - Resultados das dosagens pareadas de CA-72.4 e CEA em 47 pacientes do HACC. Os valores apresentados correspondem aos aumentos relativos dos níveis séricos dos marcadores.

72.4 determinado, avaliou-se simultaneamente o nível sérico do marcador CA-19.9. Este grupo de pacientes era composto por 18 pacientes com tumores gástricos, 4 com tumores de esôfago e 1 sem diagnóstico. A tabela 2 mostra as sensibilidades comparadas dos dois exames. Como se pode notar, a dosagem de CA-72.4 foi mais sensível que a de CA-19.9 de modo geral. Já a combinação dos dois exames apresentou vantagem muito discreta sobre a dosagem isolada de CA-72.4. Estes dados necessitam confirmação com amostras maiores, mas já justificam o uso do marcador CA-72.4 no acompanhamento de pacientes com tumores gástricos ou de esôfago.

Por outro lado, a figura 1 mostra os resultados das dosagens pareadas de CA-72.4 e de CEA. Neste caso, 47 pacientes (39 com diagnóstico de tumores gástricos, 7 com tumores

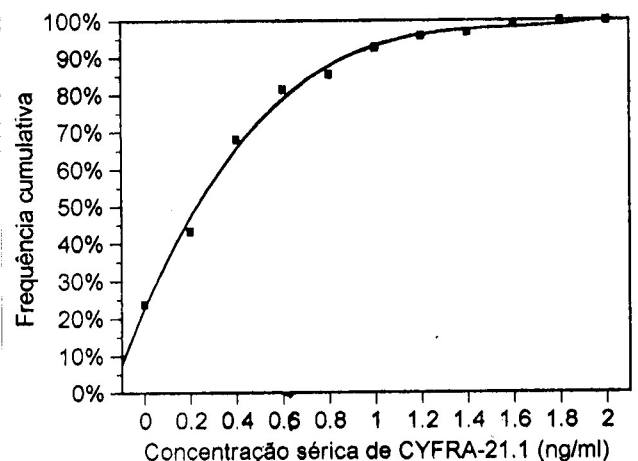


Figura 2 - Frequência cumulativa dos resultados da dosagem dos níveis séricos de CYFRA-21.1 em 102 doadores normais do banco de sangue do HACC.

de esôfago, 2 sem diagnóstico e 1 com 2 tumores diferentes) tiveram ambos marcadores dosados simultaneamente e, aqui, a dosagem pareada foi mais sensível. Enquanto o CEA mostrou-se alterado em 20% dos casos e o antígeno CA-72.4 esteve alterado em 49% dos pacientes, os dois combinados mostraram alterações em 58% dos pacientes. Estas diferenças também necessitam de confirmação em amostra maior, mas sugerem que o uso combinado de CEA e de CA-72.4 pode acrescentar sensibilidade ao acompanhamento destes grupos de pacientes.

Finalmente, quando as dosagens dos três marcadores foram comparadas nos 20 pacientes que as tiveram feitas, obteve-se o que mostra a tabela 3. Confirmando a experiência geral da literatura com outros marcadores, não parece haver ganho de sensibilidade ao se dosar mais do que dois marcadores. Para tumores gástricos, a combinação das dosagens simultâneas de CA-72.4 e de CEA foi a que apresentou maior sensibilidade, enquanto que para tumores de esôfago a combinação CA-72.4 e CA-19.9 desempenhou este papel. É

Tabela 2 - Sensibilidade das dosagens de CA-72.4 e CA-19.9 em 23 pacientes do Hospital A. C. Camargo

Grupo diagnóstico	Resultados positivos/total de pacientes (%)		
	CA-19.9	CA-72.4	CA-19.9 + CA-72.4
Tumores gástricos	6/18 (33%)	10/18 (56%)	10/18 (56%)
Tumores de esôfago	2/4 (50%)	2/4 (50%)	3/4 (75%)
Sem diagnóstico	1/1 (100%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
Total	9/23 (39%)	13/23 (57%)	14/23 (61%)

Tabela 3 - Sensibilidade das dosagens de CA-72.4, CEA e CA-19.9 em 20 pacientes do Hospital A. C. Camargo

Marcador	Dosagens positivas/total de dosagens (%)	
	Tu de esôfago	Tu gástricos
CEA	0/4 (0%)	4/16 (25%)
CA-19.9	2/4 (50%)	5/16 (31%)
CA-72.4	2/4 (50%)	9/16 (56%)
CEA + CA-19.9	2/4 (50%)	6/16 (38%)
CEA + CA-72.4	2/4 (50%)	11/16 (69%)
CA-19.9 + CA-72.4	3/4 (75%)	9/16 (56%)
CEA + CA-19.9 + CA-72.4	3/4 (75%)	11/16 (69%)

As áreas sombreadas correspondem às que apresentaram maior sensibilidade.

importante lembrar o pequeno número de pacientes avaliados, não se podendo generalizar estas observações, mas sim fazê-las objeto de investigação mais completa.

CYFRA-21.1

A fim de determinar os níveis de nossa população normal com os referidos na literatura, realizamos dosagem deste marcador em 102 doadores normais do banco de sangue do HACC. A figura 2 mostra os resultados obtidos, com 100% dos doadores estudados apresentando nível inferior a 2 ng/ml. O valor médio do nível sérico de CYFRA-21.1 na população estudada foi de 0.49 ng/ml. Com o desvio padrão da amostra igual a 0.42, podemos inferir que mais de 95% dos valores normais em nossa população seriam inferiores a 1.3 ng/ml. Este resultado aproxima-se bastante do observado no estudo europeu para indivíduos normais (1.2 ng/ml). Desta forma, utilizamos o valor-limite de 3,3 ng/ml, descrito naquele estudo e obtido a partir de dosagens de indivíduos normais e de pacientes com doenças pulmonares benignas.

A fim de analisar a presença deste marcador em pacientes do hospital com diagnóstico de câncer de pulmão, utilizamos

amostras de soro de pacientes com este diagnóstico para a determinação dos níveis séricos de CYFRA-21.1. Os resultados obtidos constam da tabela 4. Obtivemos uma frequência de valores acima do normal em 55% dos pacientes, o que confirma a utilidade potencial deste marcador no acompanhamento de pacientes com tumores de pulmão.

Como já discutimos, o CYFRA-21.1 foi descrito como um bom marcador para NSCLC, enquanto o marcador NSE foi descrito como útil no acompanhamento de pacientes com tumores de pulmão de células pequenas (5). Uma vez que não havia indicação, nos pedidos de exames, do tipo de tumor de pulmão de cada paciente, dosamos também os níveis de NSE em 16 dos pacientes da amostra. A figura 3 compara os resultados obtidos nas duas dosagens. Os níveis de CYFRA-21.1 estavam alterados em 56% dos pacientes e os de NSE em 38%, enquanto os dois marcadores combinados detectaram alterações em 69% dos pacientes (11 dentre os 16). Estes resultados demonstram que o uso destes marcadores tumorais pode fornecer mais um instrumento, não-invasivo, para o acompanhamento clínico de pacientes com tumores de pulmão, também em nossa população.

Tabela 4 - Dosagem de CYFRA-21.1 em 20 pacientes com diagnóstico de tumor de pulmão no Hospital A. C. Camargo

N	Aumento relativo				Positivos (%)
	min	max	médico	médio entre positivos	
20	0.2	10.1	2.8	5.3	11 (55%)

a - O aumento relativo foi obtido dividindo-se o valor dosado pelo valor normal (3.3 ng/ml).

b - Positivo foi considerado um nível sérico acima do normal.

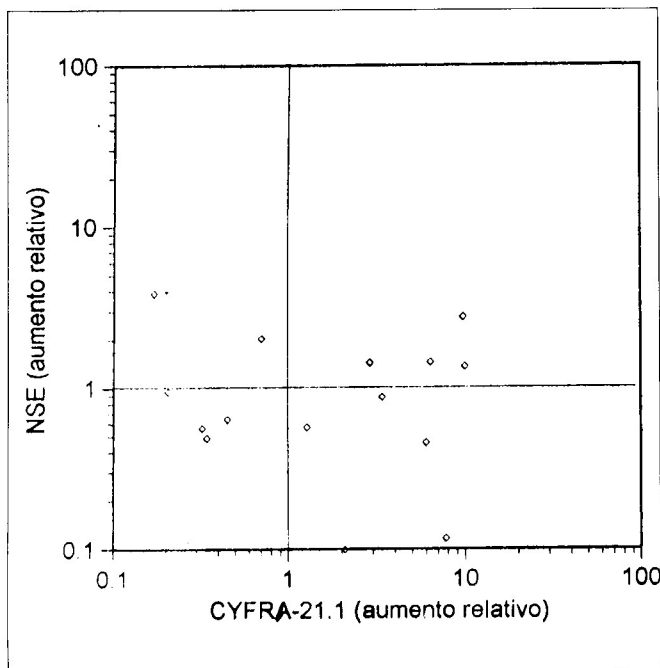


Figura 3 - Resultados das dosagens pareadas de CYFRA-21.1 e NSE em 16 pacientes do HACC com diagnóstico de tumor de pulmão. Os valores apresentados correspondem aos aumentos relativos dos níveis séricos dos marcadores.

Conclusão

Como pudemos ver, tanto o marcador CA-72.4 quanto o marcador CYFRA-21.1 comportaram-se nos pacientes estu-

dados como marcadores potencialmente úteis em diversas neoplasias, embora não se possa deixar de salientar que o presente estudo pretende somente chamar a atenção para estes marcadores, suscitando análises mais profundas de sua utilidade.

O marcador CA-72.4 comportou-se como um marcador mais sensível que outros marcadores, o CA-19.9 e o CEA, nas neoplasias de esôfago e de estômago, e sua associação a estes marcadores pareceu aumentar ainda mais a sensibilidade do uso de marcadores tumorais nestas condições. Embora este grupo de pacientes não tenha sido incluído no presente estudo, é bom lembrar que o marcador CA-72.4 foi também descrito como útil no acompanhamento de pacientes com carcinomas mucinosos de ovário, sendo capaz, quando associado ao marcador CA-125, de aumentar a sensibilidade de detecção de tumores primários e de melhor avaliar a presença de tumor residual antes de uma segunda cirurgia (6).

Já o marcador CYFRA-21.1, como descrito na literatura recente, apresentou-se alterado em elevada porcentagem de pacientes com diagnóstico de tumor de pulmão. Além do mais, com o uso deste marcador e da NSE, pôde-se obter um marcador sorológico na maioria dos pacientes com tumores de pulmão, o que pode ser vantajoso no acompanhamento destes pacientes.

Concluindo, esperamos ter mostrado a utilidade potencial de mais estes marcadores tumorais, e, desta forma, mostrar a necessidade de torná-los objeto de futuras investigações.

Summary

The behavior of two tumor markers, CA-72.4 and CYFRA-19.9 was analysed in patients of the Hospital A. C. Camargo. The measurement of CA-72.4 serum levels was performed by an automated chemoluminescence assay in 49 patients and proved useful in the two groups analyzed, patients with esophageal tumors and with gastric tumors. In both cases, there was an increase in sensitivity when measurement of this marker was added to that of carcinoembryonic antigen (CEA) and of CA-19.9. The most sensitive associations were of CA-72.4 and CA-19.9 for esophageal tumors and of CA-72.4 and CEA for the gastric tumors. The marker CYFRA-21.1 was analyzed by a radioimmunoassay in 102 normal blood donors and in 20 patients with lung cancer. Among these, CYFRA-21.1 was altered in 55% of the cases. Therefore, CYFRA-21.1 could be considered, as the neuron-specific enolase (NSE), very useful tool for the follow-up of lung cancer patients.

Referências bibliográficas

- 1 - CARNEY, D. N. et al. - Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small cell carcinoma of the lung. *Lancet*, II: 583-5, 1982.
- 2 - GERO, E. J. et al. - CA-72.4 radioimmunoassay for the detection of the TAG 72 carcinoma-associated antigen in serum of patients. *J Clin Lab Ann*, 3: 360-9, 1989.
- 3 - GUADAGNI, F. et al. - Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA 125 serum markers in patients with gynecologic diseases. *Am J Obstetr Gynecol*, 171: 1183-91, 1994.
- 4 - HEPNER, G.; DOMSCHKE, A. & DOMSCHKE, B. - Comparison of CA-72.4 with CA-19.9 and carcinoembryonic antigen in the serodiagnosis of gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol*, 24: 745-50, 1986.
- 5 - PUJOL, J. L. et al. - Serum fragments of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21.1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res*, 53: 1-6, 1993.
- 6 - RASTEL, D. et al. - CYFRA-21.1, a sensitive and specific new tumor marker for squamous cell lung cancer: report of the first European multicentre evaluation. *Eur J Cancer*, 30A: 601-6, 1994.