

MARCADORES TUMORAIS CEA E CA 72-4 NA AVALIAÇÃO DO CÂNCER GÁSTRICO

(Tumor Markers Cea And Ca 72-4 In Evaluation Of Gastric Cancer)

FLÁVIO DANIEL SAAVEDRA TOMASICH¹, VIVIANE COIMBRA AUGUSTO²

MURILO DE ALMEIDA LUZ³, LUIZ ANTONIO NEGRÃO DIAS⁴,

MASSAKAZU KATO⁵.

O objetivo deste trabalho é correlacionar os níveis séricos dos marcadores tumorais CEA e CA 72-4 com a avaliação inicial e a evolução dos pacientes portadores de neoplasia gástrica. Foram avaliados retrospectivamente os prontuários de 162 pacientes portadores de neoplasia gástrica, atendidos no período de Janeiro/1996 a Janeiro/2000, no Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner. Foram incluídos para análise os pacientes que possuíam ao menos um dos marcadores tumorais e que foram submetidos à cirurgia ou tinham confirmação de doença disseminada nos métodos de imagem. Os marcadores tumorais CEA e CA 72-4 foram estudados em relação às seguintes variáveis: idade, sexo, tratamento cirúrgico realizado, características do anatomopatológico, classificação de Bormann e Láuren, estadiamento, tratamento quimioterápico e/ou radioterápico. A média de idade dos pacientes foi de 60,4 anos e 116 (73%) pacientes eram do sexo masculino. Apenas 19 (12,1%) pacientes não foram submetidos a tratamento cirúrgico. Em 56 (35,7%) pacientes foi realizada cirurgia paliativa e a ressecção gástrica procedeu-se em 68 (43,3%) pacientes. A variedade histológica mais encontrada foi o adenocarcinoma tubular correspondendo a 88,8% dos casos. A média do CEA no pré-operatório foi de 17,19 mg/dl e do CA 72-4 foi de 22,36 U/ml, enquanto no pós-operatório as dosagens médias corresponderam a 6,64 mg/dl e 13,41 U/ml, respectivamente. Não foi determinada significância estatística para a ocorrência de um ou de ambos os marcadores tumorais alterados quando relacionados às variáveis estudadas.

Unitermos: Câncer gástrico, marcadores tumorais, CEA, CA 72-4

Keywords: Gastric cancer, tumor markers, CEA, CA 72-4

Introdução

Marcadores tumorais são definidos como substâncias produzidas por tecidos neoplásicos que podem ser medidas quantitativamente por meios bioquímicos ou imuno-histoquímicos nos tecidos ou no sangue. O marcador ideal reúne as características de diagnóstico precoce de neoplasias e de sua origem, estabelecimento da extensão da doença, monitorização da resposta terapêutica e detecção precoce de recidiva. Esse marcador ainda não existe em nosso meio, e a grande maioria dos marcadores disponíveis pecam pela falta de especificidade e sensibilidade.¹

Entre outros já estudados, o CEA tem se mostrado um dos marcadores de maior utilidade no acompanhamento de pacientes com câncer gástrico. Detectado no ano 1965, está presente em tumores malignos do trato gastrointestinal, fígado, pâncreas e intestino fetais, porém apresenta-se elevado também em doença não-neoplásicas, como cirrose hepática, doença inflamatórias intestinais e distúrbios

Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner

1- Médico Presidente do Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner

2- Médica Residente em Cirurgia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner.

3- Acadêmico Interno do Hospital Erasto Gaertner.

4- Médica Titular em Cirurgia Oncológica do Hospital Erasto Gaertner.

5- Chefe do Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner

Endereço para correspondência: Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 – Jardim das Américas CEP 81520-060 – Curitiba – Paraná – Brasil
Fone: 361-5000/ Fax: 266-1822 E-mail: cepep@lpcnet.org.br

pulmonares.² O CEA também já foi definido como fator prognóstico independente em pacientes submetidos à cirurgia curativa. Outros marcadores têm sido pesquisados, na detecção de tumores precoces e com sintomas ainda inespecíficos, como o CA 72-4, que se mostrou útil na avaliação de algumas séries.³⁻⁴

No presente estudo, avaliamos a eficácia clínica dos marcadores tumorais CEA e CA 72-4 na avaliação inicial e no acompanhamento de pacientes portadores de câncer gástrico, relacionados às características do paciente, tumor e tratamento.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram avaliados retrospectivamente 570 prontuários de pacientes portadores de neoplasia gástrica maligna, atendidos no Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner no período de janeiro de 1996 a janeiro de 2000. Foram incluídos para análise os pacientes que possuíam ao menos um dos marcadores tumorais e que foram submetidos à cirurgia ou tinham confirmação de doença disseminada nos métodos de imagem. Foram excluídos pacientes com história pregressa de outra neoplasia, que haviam sido submetidos à ressecção em outro serviço ou ainda possuíam dados incompletos nos prontuários. Um total de 162 pacientes foram incluídos no estudo, onde foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, tipo histológico, grau de diferenciação, classificação de Bormann e Laurén, profundidade de invasão, metástases linfonodais, estadiamento. Essas variáveis foram comparadas com os níveis séricos dos marcadores tumorais CEA e CA 72-4 na admissão e no pós-operatório, cuja dosagem faz parte da rotina de estadiamento e acompanhamento dos pacientes com câncer gástrico no Serviço de Cirurgia Abdominal do Hospital Erasto Gaertner. A primeira dosagem pós-operatória era realizada num período médio de 92 dias após a cirurgia, variando de 76 a 146 dias.

Para dosagem dos marcadores foi utilizado o método de quimioluminescência e foi tomado 5,0 ng/ml como ponto de corte para o CEA e 6,0 U/ml para o CA 72-4, sendo consideradas alteradas todas as dosagens acima destes valores.

Os dados foram submetidos à análise estatística descritiva e específica para cada variável, além de análise univariada através do teste de Qui-quadrado ou teste exato de Fischer conforme a necessidade.

RESULTADOS

A média de idade dos pacientes estudados foi de 60 anos, variando de 28 a 83 anos. A maioria dos pacientes

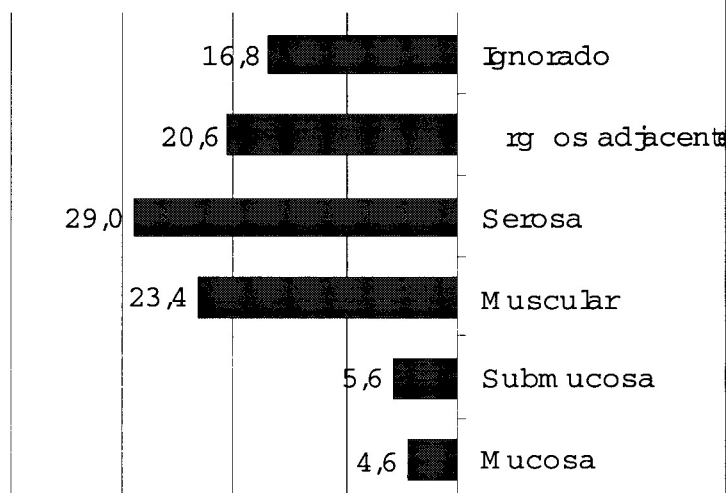


Figura 1 - Distribuição do grupo estudado conforme a profundidade de invasão

eram do sexo masculino, representando 73%.

O tipo histológico mais comum foi o adenocarcinoma, com 88,8% da amostra, seguido dos linfomas (4,4%), carcinoma espinocelular (0,6%) e outros tipos histológicos (6,2%).

O carcinoma avançado correspondeu a mais de 89% da população incluída neste estudo (Figura 1).

Em relação ao estadiamento clínico, conforme o estadiamento da União Internacional Contra o Câncer em 1998, 56% dos pacientes eram EC IV, sendo o restante distribuídos uniformemente entre os EC I (11,2%), II (17,5%) e III (15,4%).¹¹

Quanto à cirurgia realizada, 69,8% dos pacientes foram submetidos a gastrectomia subtotal, 26,4% a gastrectomia total e 3,8% a esofagogastrectomia, sendo que em 29,3% dos casos foi realizada cirurgia ampliada, com ressecção de pâncreas, baço, cólon, fígado e/ou vesícula biliar. Em relação à linfadenectomia, 24,69% das linfadenectomias realizadas foram a D1, 59,26% a D2 e 16,05% a D3. Houve doença residual após a cirurgia em 9% dos pacientes.

Quando se comparou a dosagem sérica dos marcadores tumorais no pré e no pós-operatório, observou-se que 66,2% dos pacientes tinham CEA alterado no pré-operatório, enquanto 33,8% apresentavam níveis considerados normais, conforme o ponto de corte estabelecido como 5,0 ng/ml. No pós-operatório, houve queda percentual nos valores do CEA, que apresentou-se alterado em 26,7% dos casos, o que foi estatisticamente significativo, com $p = 0,0076$.

O CA 72-4 mostrou-se alterado em 70,3% dos pacientes

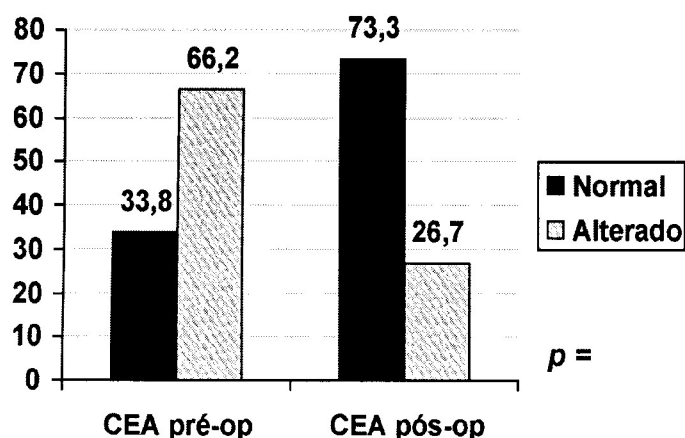


Figura 2 - Comparação entre os níveis séricos do CEA pré e pós-operatório

no pré-operatório e em 32,1% no pós-operatório, sendo este decréscimo também estatisticamente significativo, com $p = 0,006$. (Figuras 2 e 3)

As demais variáveis analisadas, como: idade, sexo, tipo histológico, grau de diferenciação, classificação de Bormann e Laurén, profundidade de invasão, metástases

Num estudo de 171 pacientes, utilizaram a dosagem do CEA pré e pós-operatório como ponto de corte de 3,5 ng/ml, e encontrou positividade desse marcador no pré-operatório em 37% da sua amostra. Concluíram que as dosagens seriada do CEA tem pouca ou nenhuma aplicação no seguimento dos pacientes com neoplasia gástrica, sendo sua validade restrita à avaliação inicial desse grupo de pacientes.²

A utilização do CEA, CA 72-4 e CA 19-9 foi avaliada em 100 pacientes com neoplasia gástrica, utilizando como ponto de corte 2,5 ng/ml para o CEA e 4,0 U/ml para o CA 72-4. Neste estudo, o CA 72-4 se mostrou como melhor fator preditivo

positivo para os casos avançados, com positividade de 37,5%. No entanto demonstrou pouca sensibilidade para tumores precoces. Elegeram o CEA e o CA 72-4 como a melhor combinação para achados positivos no câncer gástrico.³

Estudaram o CA 72-4 e o CA 19-9 em 52 pacientes com carcinoma gástrico, com positividade de 48% para tumores avançados (CA 72-4 > 6,7 U/l). Além disso, encontraram diferença significativa na média dos níveis séricos do marcador entre tumores precoces e avançados. Sugeriram que a dosagem seriada do CA 72-4, com frequência igual ou superior a 3 meses, seria útil na detecção de recorrência para o câncer gástrico.⁴

Numa das maiores séries sobre o assunto, onde avaliaram 865 pacientes com câncer gástrico, havendo positividade do CEA de 28,8% dos casos avaliados. Encontraram significância estatística para a presença do marcador alterado no sexo masculino, tumores localizados no terço inferior do estômago, Bormann II e III, lesões acima de 5 cm e estadio clínico IV. Definiram ainda o CEA superior a 10 ng/ml como fator prognóstico negativo, não sendo este dado relevante para pacientes estadio clínico IV.⁵

Observou-se significância estatística para a presença de metástases hepáticas nos pacientes com CEA alterado, e pior prognóstico nos casos de dosagem sérica superior a 5,0 ng/ml nos estadios clínicos I, II e III.⁶

Relataram uma positividade de 22,2% para o CEA num grupo de 90 pacientes estudados, não encontrando relação entre a positividade do marcador antes do tratamento e o prognóstico. Entretanto, concluíram que o monitoramento dos níveis do CEA pode ser útil na detecção de recorrência antes de sua manifestação clínica.⁷

Estudaram o valor do CEA como fator prognóstico em 196 pacientes com neoplasia gástrica, encontrando CEA

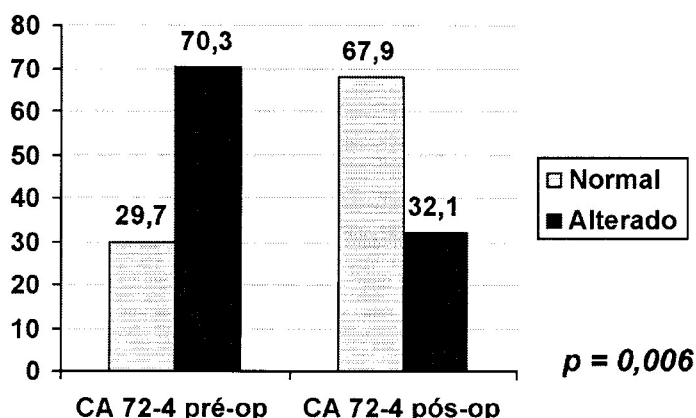


Figura 3 - Comparação entre os níveis séricos do CEA pré e pós-operatório

linfonodais, estadiamento não tiveram significância com os testes estatísticos aplicados. (Tabela 1) A análise da correlação dos marcadores tumorais com a sobrevida não foi realizada devido ao tempo de seguimento insuficiente em grande parte da amostra.

DISCUSSÃO

Muitos estudos já definiram o aumento nas concentrações séricas de marcadores como o CEA e o CA 72-4 em pacientes portadores de carcinoma gástrico. Entretanto a aplicabilidade clínica dos marcadores no seguimento desses pacientes ainda é bastante discutida na literatura.

Tabela 1 - Positividade pré-operatória do CEA e do CA 72-4 de acordo com as variáveis analisadas

	CEA		Valor p	CA 72-4		Valor p
	Negativo (%)	Positivo (%)		Negativo (%)	Positivo (%)	
Sexo						
Masculino	32,71	67,29	NS	27,73	7,27	NS
Feminino	36,59	63,41		32,81	67,19	
Idade (em anos)						
< 45	21,43	78,57	NS	27,27	72,73	NS
45-60	44,64	55,36		36,17	63,83	
> 60	28,21	71,79		25,00	75,00	
Tipo histológico						
Adenocarcinoma	34,11	65,89	NS	29,13	70,87	NS
Outros	36,36	63,64		42,86	57,14	
Grau de diferenciação						
Bem diferenciado	—	100,00	NS	50,00	50,00	NS
Moderadamente diferenciado	35,71	64,29		31,25	68,75	
Pouco diferenciado	38,00	62,00		29,73	70,27	
Indiferente	50,00	50,00		60,00	40,00	
Classificação de Bormann						
I	50,00	50,00	NS	16,67	83,33	NS
II	36,84	63,16		26,67	73,33	
III	30,43	69,57		29,79	70,21	
IV	50,00	50,00		36,36	63,64	
V	—	100,00		—	100,00	
Classificação de Laurén						
Difuso	44,44	55,56	NS	37,50	62,50	NS
Intestinal	38,89	61,11		31,25	68,75	
Profundidade de invasão						
Carcinoma precoce	27,27	72,73	NS	30	70	NS
Carcinoma avançado	39,08	60,92		33,33	66,67	
Metástase linfonodal						
Ausente	44,00	56,00	NS	33,00	66,67	NS
Até 5 LN comprometidos	42,31	57,69		38,10	61,90	
Mais de 5 LN comprometidos	25,00	75,00		38,46	61,54	
Estado clínico						
I	46,15	53,85	NS	44,44	55,56	NS
II	39,13	60,87		18,75	81,25	
III	21,05	78,95		41,18	58,82	
IV	33,78	66,22		25,00	75,00	

acima de 10 ng/ml fator preditivo de mau prognóstico. A positividade do marcador foi estatisticamente significativa nos paciente com idade superior a 60 anos, Bormann III e IV e de acordo com o estadio clínico, quando analisados separadamente. Concluíram que o CEA fornece valor preditivo na evolução tumoral e informação prognóstica pré-operatória para pacientes com tumores potencialmente

ressecáveis.⁸

Apesar do tratamento cirúrgico ter definido maior queda nos níveis dos marcadores, a radicalidade da cirurgia não se mostrou fator para a normalização destes. Encontraram diferença significativa na positividade do CEA e do CA 72-4 quando correlacionada com a radicalidade da cirurgia sugerindo que níveis pré-operatórios positivos deveriam ser

submetidos a tratamento cirúrgico mais agressivo (linfadenectomia ampliada) e terapia adjuvante mesmo nos estágios precoces da doença.⁹

A queda dos marcadores ocorreu quando analisamos o grupo completo de pacientes atendidos, sendo que não pudemos determinar grupos específicos com queda significativa em relação aos parâmetros estudados.

Quando se comparam os vários estudos disponíveis da literatura, observa-se uma variedade de resultados controversos e até divergentes em relação a parâmetros semelhantes. As dificuldades que se encontram dizem respeito desde a metodologia empregada até a falta de padronização nos níveis considerados normais e alterados em populações com características semelhantes.

A normalização pós-operatória dos níveis séricos dos marcadores poderia definir a eficácia no controle da doença local, embora o presente trabalho não possa comprovar este dado, sendo ainda necessário estudo prospectivo destas variáveis no câncer gástrico.

Os marcadores tumorais já demonstraram não ter utilidade no "screening" em massa para o diagnóstico de neoplasias, devido à baixa especificidade e sensibilidade, principalmente em estádios precoces. Atualmente os

marcadores tumorais vêm sendo utilizados no estadiamento pré-operatório de neoplasias, monitoramento pós-operatório da efetividade do tratamento e no diagnóstico precoce de recorrência,⁽⁹⁾ embora o significado clínico dos marcadores não seja conhecido até a atualidade e a literatura mostre divergência entre estudos que comparam as mesmas variáveis.¹⁰

CONCLUSÃO

Em nosso estudo, não encontramos significância estatística para as variáveis analisadas em relação à dosagem sérica do CEA e do CA 72-4 em pacientes com neoplasia gástrica. Embora, os marcadores não tenham se definido como fatores prognósticos independentes, sua validade no acompanhamento desses paciente se justifica pela correlação de positividade demonstrada nas dosagens seriadas pré e pós-operatórias.

Uma padronização dos níveis considerados alterados para cada marcador e das metodologias empregadas entre os serviços para este tipo de estudo se faz necessária para que possamos definir a real aplicabilidade destes marcadores na rotina diária.

Summary

The objective of this study is to correlate the seric levels of tumor markers CEA and CA 72-4 to the initial evaluation and evolution of patients with gastric neoplasm. Were evaluated retrospectively the medical records of 162 patients with gastric cancer, admitted in period of January 1996 to January 2000, in Department of Abdominal Surgery, Erasto Gaertner Hospital. Were included in the analysis patients who had preoperative and postoperative dosage of at least one of the tumor markers (CEA and/or CA 72-4) and had pathologic staging or evidences of disseminated disease by image methods. The tumor markers CEA and CA 72-4 were noted and the correlated to age, sex, surgical treatment, pathologic features, Láuren and Bormann classification, staging and chemotherapeutic and/or radiotherapeutic treatment. The mean age was 60,4 years and 116 (73%) patients were male. Only (12,1%) patients were not submitted to surgical treatment. Fifty-six (35,7%) patients were submitted to palliative surgery and gastric resection was done in 68 (43,3%) patients. Tubular adenocarcinoma was the histologic type more commonly found, corresponding to 88,8% of the cases. The mean CEA in preoperative dosage was 17,19 mg/dl and CA 72-4 was 22,36 U/ml, whereas in postoperative dosage the mean levels corresponded to 6,64 mg/dl and 13,41 U/ml, respectively. It was not found statistical significance to occurrence of one or both altered tumor markers when related to the studied parameters.

Referências bibliográficas

1. Nogueira-Costa R, Duarte RC. O uso de marcadores tumorais séricos no diagnóstico e tratamento do câncer. SBOC Rev 2000; 1:35-49.
2. Janssen CW, Orjasaeter H. Carcinoembryonic antigen in patients with gastric carcinoma. Eur J Surg Oncol 1986; 12:19-23.
3. Kodama I, Koufuiji K, Kawabata S, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA. Int Surg 1995; 80:45-8.
4. Joypaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. Am J Surg 1995; 169:595-9.
5. Nakane Y, Okamura S, Akehira K, et al. Correlation of preoperative carcinoembryonic antigen levels and prognosis of gastric cancer patients. Cancer 1994; 73:2703-8.
6. Koderia Y, Yamamura Y, Torii A, et al. The prognostic value of preoperative serum

- levels of the CEA and CA 19-9 in patients with the gastric cancer. Am J Gastroenterol 1996; 91:49-53.
7. Kim YH, Ajani JA, Ota DM, et al. Value of serial carcinoembryonic antigen levels in patients with resectable adenocarcinoma of the esophagus and stomach. Cancer 1995; 75:451-6.
8. Tachibana M, Takemoto Y, Nakashima Y, et al. Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. J Am Coll Surg 1998; 187:64-8.
9. Marelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. Oncology 1999; 57:55-62.
10. Ishigami S, Natsugoe S, Hokita S, et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. J Clin Gastroenterol 2001; 32:41-4.
11. Sobin LH, Wittekind Ch. TNM Classificação dos tumores malignos. 5 ed. Trad. de Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 1998. p.68-79: Câncer gástrico.