

ARTIGO COMENTADO

Commented Article

RESUMO DO ARTIGO

BJC. 1997; 75(5):698-702

RELATIONSHIP BETWEEN CA 15-3 SERUM LEVELS AND DISEASE EXTENT IN PREDICTING OVERALL SURVIVAL OF BREAST CANCER PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED METASTATIC DISEASE

M Tampellini¹, A Berruti¹, A
Gerbino¹, T Bunival, M Torta¹, G
Gorzegno¹, R Faggiuolo¹, R
Cannone¹, A Farris², M
Destefanis³, G Moro⁴, F Deltetto⁵
and L Dogliotti¹

SUMMARY

In order to study the relationship between circulating levels of CA 15-3 and the disease extent in predicting survival, we prospectively followed 312 breast cancer (BC) patients, from October 1988 to March 1995, from the time of first relapse. CA 15-3 values were assessed before treatment onset. Disease extent was defined as the percentage of liver or lung involvement and the number of bone segments

positive at scintigraphy. The covariates were primary tumour characteristics (T, N and hormone receptor status) and patient characteristics at recurrence (menopause, performance status and age). Higher CA 15-3 serum levels were found in patients with visceral metastases or with pleural effusion. A logistic regression model selected disease extent in liver, lung and bone as independent variables for the determination of abnormal CA 15-3 values. Univariate survival analysis confirmed the positive prognostic influence of low CA 15-3 serum levels, absence of visceral metastases and the presence of only one metastatic site. Multivariate Cox's survival analysis selected disease extent in liver, lung, bone and soft tissue but not level of CA 15-3 as prognostic factors. In conclusion, CA 15-3 is not an independent variable in determining survival, its prognostic role being linked to the disease extent. This association suggests that CA 15-3 may be useful in assessing disease extent when this is not easily assessable.

Keywords: breast cancer; CA 15-3; disease extent; survival

¹ *Oncologia Medica, Università di Torino, Azienda Ospedaliera San Luigi, I-10043, Orbassano, Turin;*

² *Oncologia Medica, Università di Sassari, Sassari;*

³ *Oncologia Medica, Ospedale Civile, Alba;*

⁴ *Divisione di Radioterapia, Ospedale Civile, Biella;*

⁵ *Divisione Universitaria di Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Mauriziano, Turin, Italy.*

COMENTÁRIOS DO ARTIGO

 André Cavalcanti Gentil*

O Câncer de mama é a neoplasia maligna de maior incidência na mulher, acometendo no Brasil, uma a cada nove mulheres e correspondendo a 28.430 novos casos no ano 2000¹. Há muito se procuram formas de detecção precoce, como também fórmulas prognósticas preditivas de sobrevida. Nesse intuito, podemos criar o estudo de alguns marcadores tumorais como o CA 15-3, o CEA, o c-erbB-2 e o p53.

O CEA é um dos marcadores tumorais mais comumente utilizados e de grande experiência clínica, muito embora a sua baixa sensibilidade e especificidade (17,4% e 83,7%, respectivamente) deixem dúvidas quanto à sua verdadeira eficácia^{2,3}. Várias condições benignas são capazes de elevar os seus níveis séricos, tais como tabagismo, doenças inflamatórias hepáticas, doenças do trato gastrointestinal e da mama, demonstrando a baixa especificidade. Níveis séricos superiores a 10ng/ml, entretanto, são sugestivos de doença metastática². Em uma análise multivariada, Ebeling mostrou que níveis de CEA superiores a 2ng/ml foi significativa na redução da sobrevida global (SG), $p < 0,038^4$. O estudo exclusivo de CEA possui valor limitado e não é mais indicado na prática clínica.

O estudo do CA 15-3 foi iniciado a cerca de 15 anos, e desde então tem se mostrado mais efetivo. O CA 15-3 está elevado (> 25U/ml) em 75% a 80% das pacientes com tumores de mama estágio clínico (EC) IV, e com 20% a 50% das pacientes com tumor localizado no momento do diagnóstico^{2,4}. Com uma sensibilidade e especificidade de 23,2% e 95,3%, respectivamente³, o CA 15-3 também se encontra elevado nas doenças inflamatórias do fígado, trato gastrointestinal e pulmão, sem no entanto se observar alterações em pacientes tabagistas ou grávidas². Um recente estudo foi publicado visando correlacionar a presença e a dosagem de CA 15-3, c-erbB-2, cathepsina-D e p-53 em saliva de mulheres normais, *versus* portadoras de patologias benignas e malignas da mama. Os níveis

de c-erbB-2 e de CA 15-3 nas pacientes portadoras de câncer estavam significativamente elevados comparados com os dois outros grupos⁵. Ebeling, em seu trabalho, mostrou redução da sobrevida em pacientes com CA 15-3 maior ou igual a 25ng/ml ($p = 0,007$)⁴.

O estudo apresentado aqui trata da correlação entre os níveis séricos do CA 15-3 e da extensão de doença como preditivos da sobrevida global em pacientes portadoras de câncer de mama metastático². É um estudo prospectivo, multicêntrico com 312 pacientes. O ponto de corte do nível do CA 15-3 foi de 30U/ml, um pouco acima de outros estudos publicados sobre o assunto. Uma boa análise estatística foi realizada, verificando-se análise uni e multivariada das variáveis. Interessante observar que a análise da SG iniciou-se com a data da primeira recorrência, e não com a data do diagnóstico de doença mamária. Tal seleção de pacientes justifica as curvas de sobrevida apresentadas. Para efeito de análise de extensão da doença, foi elaborada uma pontuação, onde pacientes com valores menores ou iguais a 5 possuíam mínimo envolvimento e maior ou igual a 15 acometimento extenso. Apenas 45% das pacientes maior ou iguais a 5 apresentaram elevação do CA 15-3, contra 89% das pacientes com pontuação menor ou igual a 15. A análise da sobrevida média, em meses, mostrou clara correlação entre a extensão da doença e o nível sérico médio do marcador. O trabalho foi eficiente em correlacionar o sítio metastático e o número de metástases com a sobrevida, evidenciando que apresentação viscerais (cérebro e fígado), bem como dois ou mais sítios de metástases pioram a mesma. Nesse estudo, apresentações pulmonares se comportaram como as ósseas, sem piora importante da sobrevida. Outras variáveis como baixo performance *status*, receptor de estrógeno negativo e baixo intervalo livre de doença, também comprometeram negativamente a sobrevida.

O estudo conclui que ainda é baixa a efetividade do CA 15-3 no seguimento das pacientes de câncer de mama, visto que níveis elevados são mais observados em pacientes portadoras de doença avançada. Por outro lado, níveis elevados no momento do

 * Serviço de Radioterapia do INCA

diagnóstico da recorrência denotariam um pior prognóstico, sugerindo a necessidade de uma terapêutica mais agressiva. Tal conclusão é coerente e condizente com a literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil 1998. Rio de Janeiro: Pro-Onco, 1998. 18 p.
2. Hayes DF, Kaplan, W. Evaluation of patients after primary therapy. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, et al. Disease of the breast. Lippincott-Raven, 1996: 629-47.
3. Arslan N, Serdar M, Deveci S, et al. Use of CA 15-3, CEA and prolactin for the primary diagnosis of breast cancer and correlation with the prognostic factors at the time of initial diagnosis. *Ann Nucl Med* 2000;14(5):195-9.
4. Ebeling FC, Schimtt U, Untch M, et al. Tumours markers CEA and CA 15-3 as prognostic factors in breast cancer: univariate and multivariate analysis. *Anticancer Res* 1999;19(4A):2545-50.
5. Streckfus C, Bigler L, Tucci M, et al. A preliminary study of CA 15-3, c-erbB-2, epidermal growth factor receptor, cathepsin-D, and p53 in saliva among women with breast carcinoma. *Cancer Invest* 2000;18(2):101-9.