

VALOR DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO ACOMPANHAMENTO DAS NEOPLASIAS MALIGNAS DO TRATO GASTROENTÉRICO

LÉA MIRIAN BARBOSA DA FONSECA¹, ROSSANA CORBO², HELOISA HELENA CORREA³,
NEUSA PRADO R. DA SILVEIRA⁴

Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro, RJ

RESUMO

A importância da dosagem de antígeno carcinoembriônico (CEA) nos tumores malignos do trato gastroentérico foi avaliada. Foram estudados 61 pacientes sendo 22 pacientes portadores de carcinoma de reto (36,06%), 18 de cólon (29,54%), oito de estômago (13,11%), cinco de sigmóide (8,19%), quatro de canal anal (6,55%) e quatro de ceco (6,55%). A correlação entre dosagem elevada de CEA e presença de tumor foi de 63,6% e na presença de metástases foi de 60,6%. O tipo histológico mais encontrado foi o adenocarcinoma e o CEA esteve elevado na totalidade dos casos de adenocarcinomas bem diferenciados. A dosagem de CEA mostrou-se mais sensível em detectar metástases do que a cintilografia hepática, o que se evidenciou pela presença de cintilografia normal com elevação dos níveis de CEA. A sobrevida foi de 100% nos pacientes que apresentavam CEA normal no pré-operatório; dos que apresentavam níveis elevados de CEA, apenas 40% estavam vivos após 16 meses. Salientam-se as possíveis interferências nas dosagens séricas de CEA e sua interpretação, a importância da dosagem tecidual do marcador e a necessidade de estabelecer um protocolo de acompanhamento pré e pós-cirúrgico para melhor interpretação das dosagens de CEA e evolução da doença em estudo.

UNITERMOS: Antígeno carcinoembriônico, marcador câncer, radioimunoensaio, cintilografia.

INTRODUÇÃO

A existência de antígenos carcinoembriônicos (CEA) em tecidos fetais e em câncer humano do cólon foi demonstrada pela primeira vez por Gold e Freedman¹.

Estudos e pesquisas que se sucederam permitiram, já no ano de 1972, determinar ser o CEA uma glicoproteína de peso molecular 200.000 e mobilidade β -eletroforética².

O advento do radioimunoensaio (RIE) para CEA, desenvolvido por Thompson, possibilitou a detecção de níveis muito mais baixos desse antígeno na corrente sanguínea, fluidos, tecidos normais e patológicos³.

É de se ressaltar que anteriormente supunha-se ser a dosagem de CEA específica para tumores malignos do trato gastroentérico (TGE). Ocorre, entretanto, que estudos desenvolvidos posteriormente revelaram que o CEA se eleva também em outras doenças malignas — carcinomas pulmonar, gástrico, de mama, pâncreas, ovário, útero, assim como em determinadas patologias benignas — cirrose hepática, retocolite ulcerati-

va, diverticulite, polipose retal, doença de Crohn e tumores benignos de mama⁴.

O presente trabalho foi desenvolvido no Instituto Nacional de Câncer e é fruto da necessidade que a rotina diária impõe, no sentido de aperfeiçoar o conhecimento sobre o valor das dosagens de CEA em tumores malignos do TGE. Para tanto, correlacionou-se faixa etária, sexo, localização do tumor primitivo, tipo histológico, presença ou não de metástases, cintilografias hepáticas e sobrevida dos portadores de Ca de cólon após dosagem pré-cirúrgica e dosagens consecutivas de CEA durante 36 meses.

MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 61 pacientes sendo 22 portadores de câncer de reto (36,06%), 18 de cólon (29,54%), oito de estômago (13,11%), cinco de sigmóide (8,19%), quatro de canal anal (6,55%) e quatro de ceco (6,55%).

Os dados clínicos e a extensão dos tumores foram avaliados através da revisão dos prontuários.

As dosagens de CEA foram realizadas com o sistema Abbott, um RIE de fase sólida baseado no princípio de "sanduíche" e o radionuclídeo utilizado foi o ^{125}I , cuja energia é de 35,4 Kev e meia-vida de 60 dias.

As contagens dos resultados foram feitas com o Gammacord II da AMES.

Em alguns pacientes as dosagens de CEA foram obtidas por ensaio imunoenzimático, método não radioativo onde o marcador é a peroxidase e a leitura realizada por espectrofotômetro Quantum II. Para ambos os métodos, no "Kit" da Abbott utilizado para as dosagens séricas de CEA, os valores normais de referência situam-se entre 0,0 e 5,0 ng/ml para os não fumantes e de 5,0 a 10,0 ng/ml para os fumantes.

Nas cintilografias hepáticas usou-se Tecnécio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) ligado ao enxofre coloidal, objetivando a marcação das células do sistema retículo-endotelial, após 30 minutos da injeção; com o paciente posicionado diante de um cintilógrafo retilíneo marca Picker, imagens nas posições anterior, lateral direita e posterior foram obtidas.

RESULTADOS

Quanto ao sexo, o carcinoma do TGE foi encontrado em 35 homens (57,37%) e 26 mulheres (42,63%) sendo que a faixa etária ficou compreendida em 16 e 86 anos, com idade média de 58 anos e predomínio do sexo masculino na 6ª e 7ª décadas de vida.

No que concerne a correlação das dosagens séricas de CEA com metástases, foram encontrados 34 casos (55,73%) com CEA elevado apesar de metástases terem sido detectadas em 20 (58,8%) dos casos enquanto os 14 (41,2%) restantes apresentavam apenas um tumor primitivo.

Em relação ao tipo histológico observamos predominância dos adenocarcinomas, 43 casos (70,49%), sendo 29 (67,4%) moderadamente diferenciados, oito (18,6%) bem diferenciados e seis (14%) pouco diferenciados. Quando comparamos o tipo histológico com sensibilidade de detecção através do CEA, notamos que o adenocarcinoma bem diferenciado apresentava dosagens séricas de CEA elevadas na totalidade dos casos, embora metástases estejam presentes em 25%.

Com relação à cintilografia hepática, dos 61 casos, 24 apresentavam padrão normal (39,34%), cintilografia positiva em nove (14,75%) e 28 pacientes não fizeram o exame (45,91%). Nos 24 casos em que a cintilografia era normal, 14 (58,3%) tinham CEA elevado e em 10 (41,7%) o marcador estava dentro da faixa de normalidade.

Dos 14 casos onde o nível sérico de CEA se encontrava elevado, quatro (28,57%) apresentavam tumor primitivo presente, cinco (35,72%) metástases para linfonodos, três (28,57%) metástases a distância sendo que um caso era para fígado e a cintilografia foi falso negativa, e um (7,14%) era recidiva local.

Dos nove casos (27,27%) com cintilografia positiva, CEA se achava elevado em oito (24,24%) e CEA normal em apenas um (3,03%) cujo histopatológico correspondia a um adenocarcinoma de cólon pouco diferenciado em fase final (Tabela 1).

TABELA 1: Correlação Cintilografia X CEA

	Cintilografia	CEA elevada	CEA normal
	n.º casos (%)	n.º casos (%)	n.º casos (%)
negativa	24 (72,73)	14 (42,42)	10 (30,3)
positiva	9 (27,27)	8 (24,24)	1 (3,01)
total	33 (100)	22 (66,67)	11 (33,33)

A sobrevida aos 40 meses dos pacientes com tumores do cólon-ceco com CEA normal no pré-operatório foi de 100%, enquanto que aqueles que apresentavam dosagens elevadas de CEA não sobreviveram além de 16 meses (figura 1). É importante ressaltar que 83% dos pacientes com CEA elevada pertenciam ao estágio C de Dukes e 81% dos casos com dosagens normais de CEA foram estadiados como A e B. Essa diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 2). O número pequeno de pacientes não permitiu a realização de uma análise multivariada entre esses diferentes fatores.

Na análise da sobrevida dos pacientes portadores de carcinoma do reto sigmóide, aqueles com níveis de CEA normal no pré-operatório obtiveram uma sobrevida de 100% aos 38 meses. Quando havia elevação das dosagens de CEA pré-operatoriamente nenhum paciente sobreviveu além de 30 meses (figura 2). Nesse grupo

TABELA 2: Correlação do CEA com estadiamento em cólon-ceco

Estádio	CEA +	CEA normal
A e B	0	9
C	10	2

$p < 0,005$

FIGURA 1 — Sobrevida dos portadores de carcinoma do cólon-ceco.

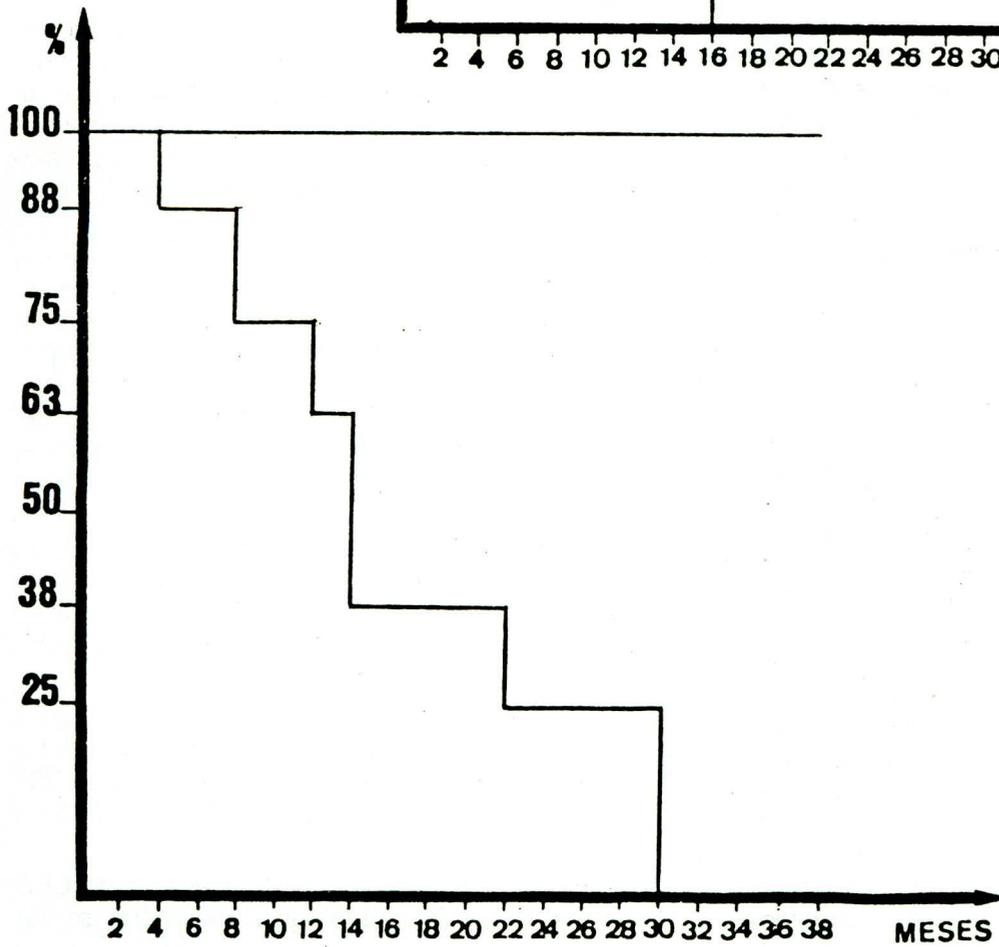
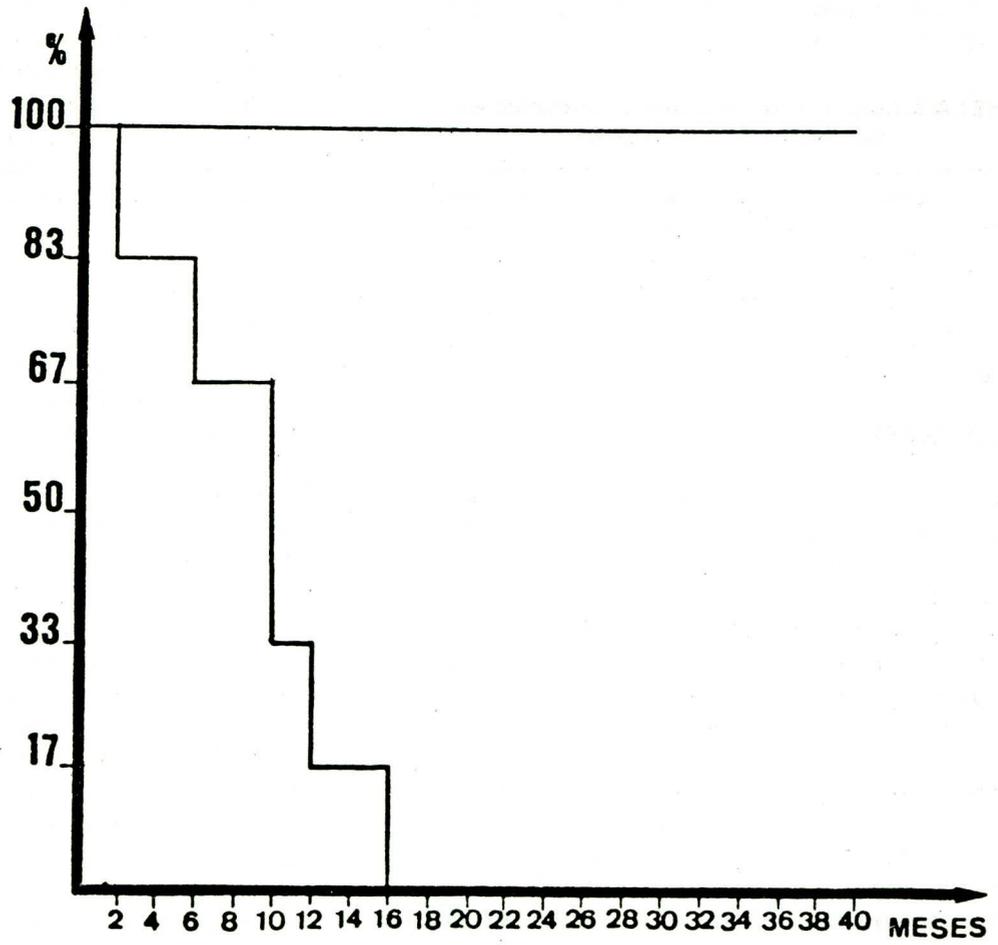


FIGURA 2 — Sobrevida dos portadores de carcinoma do reto-sigmóide.

não houve diferença quanto ao estágio e os níveis de CEA (Tabela 3).

TABELA 3: Correlação de CEA com estadiamento em carcinomas do reto sigmóide

Estádio	CEA +	CEA normal
A e B	0	2
C	9	8

$p = 0,10$

DISCUSSÃO

Sabe-se que a dosagem de CEA não é específica e que um resultado inicial normal não tem valor diagnóstico nem discriminativo para neoplasia maligna⁷.

É sabido também que deve ser observado um prazo entre o tratamento efetuado (radioterápico ou cirúrgico) e nova dosagem de CEA. O tratamento radioterápico aumenta os níveis de CEA, o que pode ocorrer logo após o início da terapia, mantendo-se o nível normal durante o tratamento e elevando-se na fase final do mesmo^{7,8}. A manipulação cirúrgica do tumor libera o marcador na corrente sanguínea dando uma falsa idéia de ausência de resposta à terapêutica. O intervalo em geral preconizado para nova dosagem é de 2 a 4 semanas; se após isto houver queda significativa dos níveis de CEA em relação ao basal, estamos diante de um bom indicador de resposta ao tratamento; se houver, em dosagem de controle, nova elevação, esta possivelmente será sinal de recidiva ou metástases.

Os portadores de doença neoplásica maligna estão sujeitos com mais facilidade a infecção, processos inflamatórios inespecíficos como consequência de imunossupressão, seja terapêutica, seja pela doença de base. Nestes casos podem-se encontrar níveis elevados de CEA secundários a estes processos.

Assim, quando diante de um paciente que em controle vem apresentando níveis baixos de marcador, uma dosagem isolada de CEA pode não significar piora do quadro e deve-se rastrear qualquer outro processo que não recidiva ou metástases, responsável por essa elevação. Caso seja confirmada a intercorrência, deve-se aguardar sua regressão e então fazer novas dosagens para diagnóstico diferencial entre recidiva, metástases e processo agudo transitório.

Em vista da diferença de metodologia do ensaio e da especificidade dos reativos, os valores de CEA podem diferir de acordo com o fabrican-

te do "Kit", devendo assim os médicos analisar estes resultados, tendo em mente os valores normais para cada laboratório.

Uma boa correlação ficou estabelecida entre dosagem elevada de CEA com tumor primitivo (41,2%) e a presença de metástases (58,8%), demonstrando ter sido este um bom método para acompanhamento nesta amostra. Staab e cols⁹ demonstraram que dos pacientes com câncer de cólon, 50% apresentavam CEA elevado, tendo apenas presente o tumor primitivo; entretanto se beneficiaram com dosagens deste marcador no controle da neoplasia.

Deve também ser notado que enquanto muitos tecidos tumorais podem realmente conter quantidades significativas de um marcador, este pode não ser secretado pelo tumor ou ter uma depuração rápida de modo que não é detectado na circulação; daí a importância da sua determinação no tecido¹⁰.

Entretanto, com relação às dosagens realizadas no pré-operatório observamos uma clara correlação entre os níveis de CEA e o prognóstico de cada caso; as cifras elevadas do marcador serão sempre indicadoras de diminuição de sobrevida e as cifras normais se associam aos melhores resultados.

Vale a pena ressaltar a correlação existente entre o estadiamento dos portadores de Ca de cólon-ceco e as doenças séricas de CEA, já que valores elevados de marcador tumoral associam-se ao grupo C de Dukes (83%), enquanto que valores normais se enquadraram nos grupos A e B de Dukes.

Com base nos 14 casos em que a cintilografia hepática esteve normal, havendo simultaneamente elevação dos níveis de CEA, cabe comentar que a eficiência deste exame em relação ao primeiro na detecção de metástases é maior, razão pela qual a utilização das dosagens de CEA devem atender o pedido de cintilografia hepática. Tal afirmativa se baseia em que o nível elevado de CEA significa, com alto grau de probabilidade, a existência de metástases ou recidiva em algum sítio (desde que se exclua processo agudo transitório); na presença de cifras normais do marcador a possibilidade de cintilografia hepática positiva será apenas de 3,03%.

Não há um consenso geral com referência à frequência ideal para dosagem de marcadores tumorais. Isto pode depender da experiência clínica com CEA, sua taxa metabólica e do tipo do tumor¹².

Finalizando, para um melhor estudo do CEA e sua importância biológica, necessário se faz

estabelecer¹ um protocolo de acompanhamento com dosagens pré-operatórias e seriadas trimestrais após a cirurgia, que permitam interpretar corretamente as alterações séricas e correlacioná-las com o quadro clínico naquele momento.

SUMMARY

The role of sequential determination of CEA levels in patients with malignant tumors of the G. I. tract was evaluated. Sixty one patients had their history reviewed: 22 beared rectal lesions (36,06%), 18 had large bowel lesions (29,54%), eight had gastric tumors (13,11%), five had sigmoid lesions (8,19%), four had anal canal lesions (6,55%) and four had cecum lesions (6,55%). High levels of CEA and the presence of tumor were associated in 63% of the patients, and in 60,6% of those with metastatic disease high levels of CEA were also found. Adenocarcinoma was the most common histologic type found and CEA levels were high in all well differentiated tumors. High levels of CEA correlated better with the presence of metastatic disease than did liver scintigraphy. This was made clear by the findings of abnormal levels of CEA and normal scintigraphy. Survival of patients with normal preoperative levels of CEA was 100%. Of those patients with abnormal preoperative CEA levels, only 40% were alive after 36 months. The possible interferences in serum dosages of CEA and its interpretation, the importance of measuring the tumor marker in tissues, and the need of establishing preoperative follow-up protocols for the better assesment of the CEA dosages and the better evaluation of malignant G. I. tract tumors are stressed.

UNITERMS: *Carcinoembryonic antigen, cancer marker, radio-immunoassay, scintigraphy.*

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Gold P, Freedman SO. Specific Carcinoembryonic Antigens of the Human Digestive System. *J Exptl Med.* 1965; 122: 467-481.
2. Mach JP, Pusztaszeri G. *Immunochemistry.* 1972; 9:1031-1033.
3. Thomson DMP, Krupcey J, Freedman SO, et al. The radio-immunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. *Proc Natl Acad USA.* 1972; 64: 161-169.
4. Zamcheck N, Moore TL, Dhar P, Kupchik H. Immunologic diagnosis and prognosis of human tract Cancer: Carcinoembryonic antigens. *N England J Med.* 1972; 286: 83-86.
5. *Pathologic Basis of Disease, 2nd Edition.* Edited Stanley R Robbins, 1982.
6. Staab HJ, Auderer FA, Stumpf E, Fischer — Are circulating CEA immune complexes a prognostic marker in patients with carcinoma of the gastrointestinal tract. *Br J Cancer.* 1980; 42: 26-33.
7. Staab HJ, Auderer FA, Ahlemann L, Frammhold W. CEA — Monitoring of patients with carcinomas of the breast, lung bladder and esophagus in radiotherapy in Lenman F ed *Carcinoembryonic Proteins, New York: Eisevier.* 1979: 151-172.
8. Vay Liang W Go, Norman Zamcheck. The role of tumors markers in the management of colorectal cancer. *Cancer* 1982; 50: 2618-2623.
9. Staab H, Auderer FA, Stumpf E, Fischer R. Post operative differentiation of focal tumor recurrence and generalized metastasing in patients with adenocarcinomas of the digestive system by CEA follow-up study. *Seand J Immunol.* 1978; 8: 459-464.
10. Mansour E, Hstert M, Park C, Petrelli M. Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen in breast cancer tissue and correlation with serum calues and pathology. *Am Assoc Cancer Res.* 1980; 21: 193-201.
11. Attiyeh FF, Stearns MW. Second-book laparotomy: based on CEA elevations in colorectal cancer. *Cancer.* 1981; 47: 2119-2125.
12. Goldenberg DM, Neville M, Carter AC, et al. Carcinoembryonic antigen: Its role as a marker in the management of cancer. *A National Inst of Health Consensus Development Conference.* 1981; 94: 402-409.