

CA72-4 E CEA NO SORO E NO LAVADO PERITONIAL DE DOENTES COM CÂNCER GÁSTRICO

Sandra MANDORWSKI, Laércio Gomes LOURENÇO e
Nora Manoukian FORONES

RESUMO – *Racional* – O tratamento e o prognóstico dos pacientes com câncer gástrico dependem, principalmente, do estágio clínico. Os marcadores tumorais séricos e do lavado peritoneal podem auxiliar a avaliar o risco de recorrência da doença. *Casuística e Métodos* - Quarenta pacientes com câncer gástrico (11 estágio I ou II e 29 estágio III ou IV) e 24 com doença benigna foram estudados prospectivamente. Todos os doentes foram submetidos a laparotomia. O sangue e o lavado peritoneal foram colhidos durante o ato cirúrgico, antes da retirada do tumor, para determinação dos marcadores CEA e CA72-4. *Resultados* - Vinte e cinco por cento e 47,5% dos pacientes com câncer gástrico apresentam elevação dos níveis séricos de CEA e CA72-4. Através das curvas ROC definiram-se os valores de corte dos marcadores no lavado peritoneal. Através destas curvas, observaram-se que 60% e 57,5% apresentavam CEA e CA72-4 elevado, respectivamente no grupo com câncer gástrico. Os valores de CEA e CA72-4 foram maiores nos pacientes estádios III e IV. No lavado peritoneal, os níveis de CEA foram maiores nos doentes com tumores T3-4. Os valores de CA72-4 no lavado peritoneal diferenciaram o grupo controle do grupo com câncer gástrico. *Conclusão* - O CA72-4 foi o marcador sérico mais sensível no diagnóstico de câncer gástrico. Entretanto, no lavado peritoneal, o marcador mais sensível foi o CEA. Os valores de CEA foram superiores nos tumores que ultrapassam a serosa e inferiores nos tumores que se restringem a mucosa e muscular.

DESCRITORES – Antígenos glicosídicos associados a tumores. Antígeno carcinoembrionário. Marcadores biológicos de tumor. Lavagem peritoneal. Neoplasias gástricas.

INTRODUÇÃO

O câncer gástrico se constitui na segunda causa de morte por câncer em nosso país, sendo a primeira nos homens e a terceira nas mulheres⁽¹⁰⁾. O tratamento e o prognóstico dos doentes com câncer gástrico dependem do estágio clínico. Os pacientes com estádios I e II têm melhor prognóstico, no entanto, mais de 50% dos doentes são diagnosticados nos estádios III e IV. Nestes estádios a sobrevida após 5 anos é de 33,4% e de 2% respectivamente⁽¹³⁾. Além dos métodos radiológicos e endoscópicos, tem-se ampliado o estudo de

marcadores tumorais, com o intuito de melhor avaliar o diagnóstico, o prognóstico e o acompanhamento dos doentes com câncer⁽¹⁵⁾.

Os principais marcadores tumorais séricos utilizados na prática clínica no câncer gástrico são: CEA^(4, 12, 17) e CA72-4^(6, 7, 9, 22). Estes marcadores são determinados na maioria das vezes no soro, na ocasião do diagnóstico e no acompanhamento clínico.

Face ao alto risco de metástases peritoniais em doentes com câncer gástrico, descrito por vários autores^(1, 2, 5) e observados na prática clínica diária, decidiu-se estudar estes

Setor de Oncologia. Disciplina de Gastroenterologia Clínica. Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica. Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência: Dra. Nora M. Forones - Disciplina de Gastroenterologia - Rua Botucatu, 740 - 2o andar - Vila Clementino - 04023-900 - São Paulo, SP. e-mail: nora@gastro.epm.br

marcadores no soro e no lavado peritoneal. Trabalhos anteriores^(1, 18, 23) mostraram que o CEA pode ser útil na avaliação prognóstica de doentes com câncer gástrico.

A partir destes resultados, optou-se por associar ao estudo do CEA no lavado peritoneal o CA72-4, que parece ser o de maior sensibilidade diagnóstica, quando determinado no soro.

O objetivo do estudo foi avaliar o marcador sérico e do lavado peritoneal de maior sensibilidade diagnóstica no câncer gástrico, nos diferentes estádios clínicos e comparar estes níveis aos observados em pacientes sem câncer.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados prospectivamente 40 pacientes com diagnóstico de câncer gástrico, do tipo adenocarcinoma, sendo 28 do sexo masculino. A média de idade foi de 61 ± 2 anos (variando entre 23 e 82 anos). Foram incluídos doentes submetidos a ressecção curativa, paliativa ou laparotomia exploradora. Para algumas análises estatísticas o grupo foi subdividido em dois subgrupos, conforme o estágio clínico (I+II ou III+IV).

O grupo controle foi constituído por 24 doentes, sendo 21 do sexo feminino com patologia benigna encaminhados à laparotomia por doença ginecológica ou gastroenterológica. A média de idade foi de 42 ± 3 anos (variando entre 17 e 80 anos). Nestes indivíduos foram determinados o CEA e o CA72-4 no soro e no lavado peritoneal.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética da Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo e todos os doentes que participaram do estudo leram e assinaram termo de consentimento.

O sangue dos doentes, assim como o dos indivíduos do grupo controle colhido no centro cirúrgico antes do ato operatório, foi centrifugado e o soro dividido em três alíquotas. Estas foram armazenadas e congeladas a -20°C para posterior determinação dos marcadores tumorais séricos CEA e CA72-4.

Para estudo do lavado peritoneal, 100 mL de soro fisiológico 0.9% foram colocados no fundo de saco de Douglas. Deste volume, 20 mL foram coletados antes da ressecção do tumor ou do órgão doente nos indivíduos do grupo controle. As amostras coletadas foram centrifugadas e o sobrenadante dividido em três alíquotas, congeladas a -20°C para posterior dosagem. Também foram dosadas as proteínas totais do lavado peritoneal pelo método do biureto.

A determinação quantitativa do antígeno carcinoembrionário CEA foi realizada utilizando-se kit de enzimaímmunoensaio de micropartículas da Abbott Diagnóstica. Os níveis de CA72-4 foram determinados por radioímmunoensaio, utilizando-se kit da CIS. Os valores superiores de normalidade para os marcadores séricos foram 5 ng/mL para o CEA e 4 U/mL para o CA72-4. Os valores dos marcadores

tumorais encontrados no lavado peritoneal foram expressos por grama de proteína.

Análise estatística

Para cada marcador sérico foram estudadas a sensibilidade, a especificidade e a eficiência diagnóstica.

Para determinação do melhor valor do teste diagnóstico de cada marcador tumoral no lavado peritoneal, foram construídas curvas ROC (Receiver-Operating Characteristic plots), com a finalidade de discriminar os doentes do grupo com câncer gástrico dos doentes do grupo controle^(20, 24).

Foram realizadas regressões logísticas para investigar a influência dos resultados provenientes dos marcadores sobre a chance de um paciente ter câncer gástrico.

Para comparação dos valores encontrados entre dois grupos, foi realizado o teste de Mann-Withney e entre três grupos a prova de Kruskal-Wallis

Níveis descritivos (*P*) inferiores a 5% foram considerados significativos.

RESULTADOS

Entre os 40 pacientes estudados, 11 eram estágio I ou II e 29 estágio III ou IV. Observaram-se que os valores de CEA e CA 72-4 séricos elevaram-se em 25% e 47,5%, respectivamente (Tabelas 1, 2). A especificidade destes marcadores foi de 96% para o CEA e de 87,5% para o CA72-4 (Tabelas 1, 2). Como os valores de normalidade do lavado peritoneal não são conhecidos, construíram-se as curvas ROC. Através destas curvas pôde-se definir os seguintes valores de corte para os marcadores estudados no lavado peritoneal: 162 ng/g de proteína para o CEA e 1214 U/g de proteína para o CA72-4 (Figuras 1, 2). A partir destes valores, observaram-se que os marcadores CEA e CA72-4 no lavado peritoneal dos doentes com câncer elevaram-se em 60% e 57,5%, respectivamente (Tabelas 2, 3). Os valores de CEA e de CA 72-4 no soro e no lavado peritoneal foram diferentes nos estádios III e IV, em relação ao grupo de controle. Não se observou diferença entre os valores de pacientes com câncer I ou II em relação ao grupo controle. Os níveis de CEA no lavado peritoneal elevaram-se nos pacientes com tumores com extensão para a serosa ou tecido adjacente (T3-4), em relação aos tumores restritos à mucosa ou muscular (T1-2), (*P* = 0,03). Este fato não foi observado para os marcadores séricos ou os demais marcadores no lavado peritoneal.

Pela análise referencial, observou-se que o CA72-4 no lavado peritoneal foi o único marcador que diferenciou o grupo controle do grupo com câncer. O CEA sérico e do lavado mostraram tendência em diferenciar os dois grupos (Tabela 4).

TABELA 1 – Percentual de indivíduos do grupo com câncer gástrico e do grupo controle com CEA e CA72-4 sérico elevado

Grupo	CEA >5 ng/mL n (%)	CA72-4 >4 U/mL n (%)
CG I+II	1 (9,00)	5 (45,45)
CG III+IV	9 (31,00)	14 (48,27)
GC	1 (4,20)	3 (12,50)

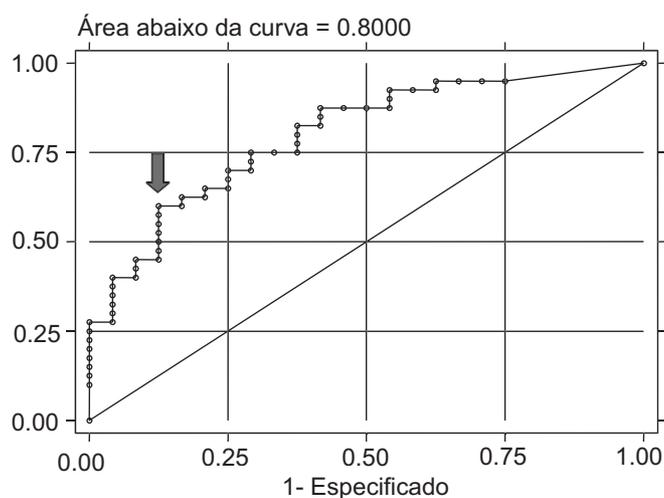
CG I+II = câncer gástrico estádios I+II; CG III+IV: câncer gástrico III+IV

GC = grupo controle

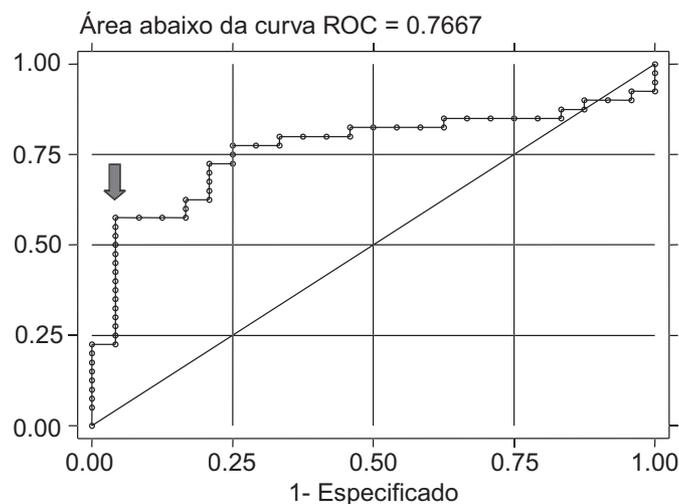
TABELA 2 – Sensibilidade, especificidade e eficiência diagnóstica dos marcadores tumorais estudados

Marcador	Sensibilidade	Especificidade	Eficiência diagnóstica	Valor de corte
CEA - soro	0,25	0,96	0,24	5.0
CEA - lavado	0,60	0,87	0,52	162
CA72-4 - soro	0,49	0,87	0,43	4
CA72-4 - lavado	0,55	0,96	0,53	1214

Efic. diagnóstica = eficiência diagnóstica



A seta indica o valor de corte: 62 ng/g de proteína

FIGURA 1 – Curvas ROC de dosagem do CEA no lavado peritoneal

A seta indica o valor de corte: 1214 U/g de proteína

FIGURA 2 – Curvas ROC de dosagem do CA72-4 no lavado peritoneal**TABELA 3** – Percentual de indivíduos do grupo com câncer gástrico e do grupo controle com CEA e CA72-4 elevado no lavado peritoneal

Grupo	CEA >62 ng/g de proteína n (%)	CA72-4 >1214 U/g de proteína n (%)
CG I+II	3 (27,3)	5 (45,4)
CG III+IV	21 (72,4)	17 (42,5)
GC3	(12,5)	1 (4,2)

CG I+II = câncer gástrico estágio I+II; CG III+IV = câncer gástrico III+IV

GC = grupo controle

TABELA 4 – Resultados inferenciais a respeito da influência dos marcadores séricos e do lavado peritoneal sobre a chance de doença

Marcador		P
CEA	Soro	0,31
	Lavado	0,07
CA72-4	Soro	0,06
	Lavado	0,01

DISCUSSÃO

O CEA sérico mostrou-se elevado em 25% dos doentes com câncer gástrico e em 4% dos indivíduos do grupo controle, considerando-se 5 ng/mL o limite superior.

De forma semelhante, outros autores também relataram variações do CEA sérico entre 20% e 35% dos doentes^(6, 7, 8, 14, 17, 23). Nestes estudos, os valores de CEA foram maiores nos estádios mais avançados da doença e nos doentes com tumor irrissecável. IRINODA et al.⁽²⁰⁾ demonstraram que, pacientes com CEA elevado tinham maior incidência de metástases peritoniais e em linfonodos. Entre os doentes com CEA elevado deste estudo, 33,3% tinham metástases.

O CA72-4 elevou-se em 47,5% dos pacientes com câncer gástrico e em 12,5% dos indivíduos do grupo controle (sensibilidade de 47,5% e especificidade de 87,5%).

Estudos anteriores mostraram sensibilidade diagnóstica semelhante, que variou entre 37% e 55%^(6, 7, 14). Estes resultados sugerem que o CA72-4 é o marcador sérico que possui maior sensibilidade, especificidade e eficiência diagnóstica (Tabela 2) em doentes com câncer gástrico, quando comparados ao CEA. Estes percentuais são mais nítidos nos estádios mais avançados, como demonstrado na presente série, onde 72% dos doentes com CA72-4 elevado eram estágio III ou IV (Tabela 1).

A combinação dos dois marcadores tumorais, em doentes com câncer gástrico mostrou sensibilidade de 55% e especificidade de 80%.

No estudo da diferença entre os grupos, observaram-se que os níveis séricos de CA72-4, à semelhança do CEA, foram estatisticamente diferentes no grupo com câncer estádios avançados (III e IV), em relação aos grupos controle. No entanto, nos estádios iniciais (I e II), estas diferenças em relação ao grupo controle não foram estatisticamente significativas.

Pelo teste de regressão logística, o CEA não diferenciou o grupo com câncer do grupo controle ($P = 0,31$) e o CA72-4 mostrou tendência a diferenciar o grupo com câncer do grupo controle ($P = 0,064$).

As metástases peritoniais continuam a ser o tipo de recorrência mais freqüente em pacientes sem evidências de metástases no pré-operatório, significando um obstáculo ao tratamento da doença^(2, 15). Com essa finalidade, estudaram-se os marcadores tumorais CEA e

CA72-4 no lavado peritoneal de doentes com câncer gástrico e compararam-se estes valores aos de indivíduos que foram encaminhados à cirurgia por outra patologia.

MOOR et al.⁽¹⁶⁾ verificaram que recorrências peritoniais eram resultantes da disseminação microscópica de células cancerígenas pelo tumor primário que invade a superfície da camada serosa. Ao se compararem os níveis destes marcadores nos tumores com extensão até mucosa e/ou muscular (T1-2) com os que invadem serosa ou tecido adjacente (T3-4), encontraram-se níveis elevados de CEA no lavado peritoneal de doentes com câncer de maior extensão ($P = 0,035$). Estes resultados sugerem que tumores que invadem a serosa ou tecido adjacente, liberam células neoplásicas para o peritônio, detectáveis pela dosagem de CEA. Os demais marcadores no lavado peritoneal, ou mesmo no soro, não mostraram diferenças estatisticamente significativas.

O CEA mostrou-se elevado em 60% dos doentes com câncer gástrico e o CA72-4 em 55%. A sensibilidade dos dois marcadores foi semelhante, no entanto, a especificidade foi maior no CA72-4 (95,8). Nos estádios mais avançados (III e IV) o CEA e o CA72-4 elevaram-se em 72% e 59%, respectivamente. A sensibilidade diagnóstica do CEA foi maior nos doentes com estádios mais avançados.

Os níveis de CEA e de CA72-4 no lavado peritoneal permitiram diferenciar o grupo controle dos doentes com câncer estágio III e IV, fato que não ocorreu quando da diferenciação dos grupos controle e câncer gástrico estádios I e II.

No lavado peritoneal, o CA72-4 diferenciou os doentes com câncer dos doentes do grupo controle ($P = 0,01$). Em relação ao CEA não se observou diferença estatística, ainda que possa ter sido reconhecida uma tendência em diferenciar estes dois grupos ($P = 0,07$).

ASAO et al.⁽¹⁾, demonstraram que os níveis de CEA no lavado peritoneal podem ser indicador de metástases peritoniais no pré-operatório e determinante de pior prognóstico. Assim sendo, estes autores sugerem que doentes com CEA aumentado fossem submetidos a tratamento complementar mais agressivo.

NISHIYAMA et al.⁽¹⁸⁾, observaram que entre os pacientes com câncer gástrico que desenvolveram recorrência peritoneal, 71% tinham níveis de CEA no lavado peritoneal acima de 100 ng/mL e que estes tinham pior prognóstico.

Outros autores, como BURKE et al.⁽³⁾, RIBEIRO Jr. et al.⁽¹⁹⁾ e SUZUKI et al.⁽²¹⁾ demonstraram a necessidade de colher lavado peritoneal para estudo do citológico a fim de definir o prognóstico dos doentes com câncer gástrico.

Analisaram-se neste estudo, além do CEA, os níveis de CA72-4 no lavado peritoneal dos doentes com câncer gástrico. Se por um lado o CEA no lavado peritoneal apresentou maior eficiência diagnóstica quando comparado aos dois outros marcadores, elevando-se, principalmente, nos casos com extensão do tumor até serosa ou tecido adjacente, o CA 72-4 foi o marcador que diferenciou o grupo controle do grupo com câncer.

Acredita-se que a dosagem do CEA e/ou do CA72-4 no lavado peritoneal pode ser mais um procedimento a ser realizado durante o estadiamento clínico. Estes podem ser marcadores de prognóstico e talvez de indicação terapêutica.

Em conclusão, o CA72-4 no lavado peritoneal e o CEA no soro foram os marcadores de maior eficiência diagnóstica. O CA72-

4 elevou-se de forma semelhante nos estádios iniciais ou avançados e a CEA elevou-se quase que exclusivamente nos doentes com câncer em estádios avançados. O CA72-4 foi no lavado o marcador que diferenciou o grupo com câncer do grupo controle. O CEA no lavado e no soro mostrou tendência para diferenciar os dois grupos.

Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA72-4 and CEA in serum and peritoneal washing in gastric cancer. *Arq Gastroenterol* 2002;39(1):17-21.

ABSTRACT – Background – The treatment and the prognosis of gastric cancer patients depends mainly on clinical stage. Serum and peritoneal tumoral markers levels can be helpful to evaluate individual risk for recurrence. **Aims** – To evaluate the sensibility of the tumoral markers in the serum and in the peritoneal washing on diagnosis of gastric cancer. **Patients and Methods** – Forty patients with adenocarcinoma of the stomach (11 stage I or II and 29 III or IV) and 24 patients with benign diseases were studied prospectively. All of them were submitted to laparotomy. Blood and peritoneal washed was collected during surgery before tumoral resection, for determination of CEA and CA72-4. **Results** – CEA and CA 72-4 serum levels were elevated in 25% and 47,5% respectively. Through the curves ROC, we defined the cut-off values for the markers in washed peritoneal fluid. Through these values CEA and CA72-4 rose in 60% and 57.5% respectively. The values of CEA and of CA 72-4 in the serum and in washed peritoneal fluid were higher in cancer patients stage III and IV. CEA levels in the peritoneal washed fluid were higher in the patients with tumor T3-4. Washed peritoneal CA72-4 differed the control group from the cancer group. **Conclusion** – CA72-4 was the most sensitive marker in the serum of the patients with gastric cancer. Otherwise in the washing peritoneal fluid the most sensitive marker was CEA. These levels were higher in patients with surpass the serosa and lower in patients with mucosa or muscular tumors.

HEADINGS – Antígenos, tumor-associated, carbohydrate. Carcinoembryonic antigen. Tumor markers, biological. Peritoneal lavage. Stomach neoplasms.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagamachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991;68:44-7.
- Atiq OT, Kelsen DP, Shiu MH, Saltz L, Tong W, Niedzwiecki D. Phase chemotherapy in patients with resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:425.
- Burke EC, Karpeh MS, Conlon KC, Brennan MF. Peritoneal lavage cytology in gastric cancer: an independent predictor of outcome. *Ann Surg Oncol* 1998;5:411-5.
- Cooper EH, Mello JP, Giles GR. Biochemical markers in gastro-intestinal malignancies. *Arq Gastroenterol* 1989;26:131-40.
- Estape J, Grau JL, Lcobendas F, Curto J, Daniels M, Vinola N, Pia C. Mitomycin C as an adjuvant treatment to resected gastric cancer; a 10 year follow-up. *Ann Surg* 1991;213:219-21.
- Fernandez-Fernández L, Tejero E, Tieso A, Rabadan L, Munoz M, Santos I. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis of the tumor markers CEA, CA19-9 and CA72-4 in gastric cancer. *Int Surg* 1996;81:400-2.
- Filella X, Fuster J, Molina R, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Estapé J, Ballesta AM. TAG-72, CA19-9 and CEA as tumor markers in gastric cancer. *Acta Oncol* 1994;33:747-51.
- Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, Mori M, Kamakura T. Prognostic value of combination assays for CEA and CA19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-6.
- Ikegushi M, Katano K, Saitou H, Tsujitani S, Maeta M, Kaibara N. Pre-operative serum levels of CA72-4 in patients with gastric adenocarcinoma. *Hepatogastroenterology* 1997;44:866-71.
- Instituto Nacional do Câncer. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil. 2000. Disponível em: <http://www.org.br>.
- Irinoda T, Terashima M, Takane A, Sasaki N, Abe K, Araya M, Nishizuka S, Yonezawa H, Nakaya T, Shimooki O, Oyama K, Ikeda K, Saito K. Carcinoembryonic antigen level in peritoneal washing is a prognostic factor in patients with gastric cancer. *Oncol Rep* 1998;5:661-6.
- Janssen CW, Orjasate H. CEA in patients with gastric carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1986;12:19-23.
- Kim JP, Kwon OJ, Oh ST, Yank HK. Results of surgery in 6,589 gastric cancer patients and immunochemotherapy as the best treatment of advanced gastric cancer patients. *Ann Surg* 1992;216:269-75.
- Kodama I, Koufujii K, Kawabata S, Tetsu S, Tsuji Y, Takeda J, Kakegawa T. The clinical efficacy of CA72-4 as a serum marker for gastric cancer in comparison with CA19-9 and CEA. *Int Surg* 1995;80:45-8.
- McInture RKR. Marcadores tumorales. In: Devita VT, Helleman S, Rosenberg SA. *Cancer*. 2. ed. Barcelona: Espanha Salvat; 1995. p.349-62.
- Moor GE, Sako K, Kondo T, Badillo J, Burke E. Assessment of the exfoliation of tumor cells into the body cavities. *Surg Gynecol Obstet* 1961;122:469-74.
- Nakane Y, Okamura S, Akehira K, Boku T, Okusa T, Tanaka K, Hioki K. Correlation of preoperative CEA and prognosis of gastric cancer patients. *Cancer* 1994;73:2703-8.
- Nishiyama M, Ikuhiro T, Takashi T, Yoshida Z, Toge T, Nagata N, Iwanori Y, Tamura S. Carcinoembryonic antigen levels in the peritoneal cavity: useful guide to peritoneal recurrence and prognosis for gastric cancer. *World J Surg* 1995;19:133-7.
- Ribeiro Jr U, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, Bitelman B, Ibrahim RE, Ferreira MB, Laudanna AA, Pinotti HW. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 1998;2:244-9.
- Sackett DL, Haynes RB, Guyatt GH, Tugwell P. *Clinical epidemiology - a basic science for clinical medicine*. Boston: Little, Brown; 1991. p. 69-152.
- Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, Nakajima K, Yasumoto A, Hishikawa E, Shimada H, Horiuchi F, Ohki S, Isono K. Importance of positive peritoneal lavage cytology findings in the stage grouping of gastric cancer. *Surg Today* 1999;29:111-5.
- Thor A, Ohuchi N, Szpapak CA, Johnston WW, Schlom J. Distribution of oncofetal antigen tumor associated glycoprotein-72 defined by monoclonal antibody B-72.3. *Cancer Res* 1986;46:3118-24.
- Victorzon M, Haglund C, Lundin J, Roberts PS. A prognostic value of CA19-9 but not of CEA in patients with gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 1995;21:379-84.
- Zweig MH, Campbell G. Receiver operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993;39:561-77.

Recebido em 6/2/2001.
Aprovado em 22/10/2001.