ARTIGO ORIGINAL

RELAÇÃO DOS NÍVEIS SÉRICOS DO CEA COM O ACOMETIMENTO LINFONODAL REGIONAL NO PRÉ-OPERATÓRIO DO CÂNCER GÁSTRICO[1]

RELATION OF SERUM LEVELS OF CEA WITH THE ATTACK REGIONAL LYMPH IN PREOPERATIVE PATIENTS WITH GASTRIC CANCER.

Antônio Carlos CHALU PACHECO[2], Isamu KOMATSU LIMA[3] e Vítor Moutinho da CONCEIÇÃO JÚNIOR[4]

RESUMO

Objetivo: *analisar a relação entre os níveis séricos do antígeno carcino-embrionário CEA e o acometimento linfonodal regional no pré-operatório do câncer gástrico.* ***Método****: realizado estudo transversal de prevalência de 30 (trinta) doentes com diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma gástrico, nos quais o estadiamento clínico não evidenciou doença disseminada ou irressecável. Com esses dados procedeu-se a coleta de amostras de sangue para dosagem do CEA; a seguir, os pacientes foram submetidos à laparotomia com estadiamento intra-operatório. Caso não houvesse sinais de irressecabilidade ou metástase, procedia-se à ressecção radical pretensamente curativa que consistia de gastrectomia subtotal ou total, omentectomia maior e menor e linfadenectomia a* D_2*. Procedeu-se o exame microscópico de todos os linfonodos ressecados os quais foram, previamente, corados com hematoxilina-eosina.* ***Resultado:*** *CEA alterado no pré-operatório em 06 (seis) pacientes (20%). Observou-se metástase, em um ou mais linfonodos em 17 doentes (56,66%).* ***Conclusão:*** *não houve correlação significante entre níveis séricos pré-operatórios do CEA com acometimento linfonodal regional em pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção gástrica com intenção curativa (p>0,05).*

DESCRITORES: antígeno carcino-embrionário, CEA; marcadores tumorais; câncer gástrico; gastrectomia radical.

INTRODUÇÃO

O antígeno carcino-embrionário CEA é uma glicoproteína de peso molecular de 200.000 daltons, encontrada, normalmente, no tubo digestivo fetal, mas inicialmente identificada em células tumorais de cólon de um paciente adulto. Com ampliação da casuística, sabe-se, hoje, que o CEA pode estar alterado em pacientes com diversos tipos de câncer, pois além do colorretal, os tumores do pulmão, mama, fígado e estômago podem provocar elevação dos níveis séricos deste marcador[1].

Desde a detecção do CEA por GOLD & FREEDMAN, 1965, ficou provado ser este um marcador útil para tumores malignos gastrintestinais[2]. No caso do câncer gástrico, aferições pré-operatórias e pós-operatórias seriadas dos níveis do CEA sérico são úteis em prever o estágio do câncer, progressão e recorrência[3].

Os marcadores tumorais são substâncias biológicas, pertencentes aos mais diversos grupos bioquímicos, produzidos pelo tumor ou liberadas pelo hospedeiro, que podem ser quantificadas por meio de análise de material orgânico, tal como plasma, ascite, suco gástrico e lavado peritoneal. Alguns tumores são produtores eficientes de marcadores, enquanto outros não [4].

Sua detecção apenas na presença de câncer, permitiria correlacionar com o volume tumoral, taxa de crescimento do tumor, estimar presença de metástases, e a resposta ao tratamento preconizado, porém, infelizmente, a maioria dessas substâncias não é específica e tampouco suficientemente sensível para tais propósitos[4]. Embora se continue buscando marcadores úteis para diagnóstico das neoplasias, este, ainda, é objetivo a ser alcançado. Sua maior aplicação até o presente, ainda se restringe ao acompanhamento de pacientes com câncer, como

Recebido em 04.09.2006 – Aprovado em 22.12.2006

[1] Trabalho realizado no Hospital Ophir Loyola (HOL)- Serviço de Cancerologia Cirúrgica
[2] Mestre em Gastroenterologia cirúrgica pela UNIFESP-EPM/SP
[3] Residente de Cancerologia cirúrgica do Hospital Ophir Loyola
[4] Residente de Cirurgia geral do Hospital Ophir Loyola

instrumento de monitoração da eficácia terapêutica e/ou da recidiva de doença[1].

OBJETIVO

Analisar a relação entre os níveis séricos pré-operatórios do CEA com o acometimento linfonodal regional do câncer gástrico.

MÉTODO

Casuística

Estudo transversal de prevalência em 30 pacientes, procedentes do Estado do Pará, de ambos os sexos, internados no Hospital Ophir Loyola (HOL), em Belém-Pará, com diagnóstico de câncer gástrico e submetidos, após estadiamento, à gastrectomia radical D2 em 1999.

Excluídos os pacientes fumantes, portadores de afecções benignas inflamatórias intestinais e pancreáticas, cirrose hepática e de neoplasias de outros órgãos.

Procedimento

Submetidos os pacientes à coleta de sangue para dosagem do CEA, em período compreendido entre 24 e 48 horas antes do ato operatório.

Para determinação quantitativa do CEA empregou - se *kit* de imunoensaio enzimático de micropartículas por imunofluorometria em aparelho IMX® da Abbott. As dosagens foram realizadas no Departamento de Análises Clínicas do HOL.

A fluorescência de cada amostra é proporcional à concentração de CEA nela contida, sendo estabelecido como valor de referência para não fumantes aquele inferior a 6,5 ng/ml, de acordo com os valores de referência do kit empregado.

Durante a gastrectomia radical com dissecção linfonodal a D2, os linfonodos foram dissecados, separadamente, conforme identificação do cirurgião, por topografia tumoral preconizada pela Classificação Japonesa de Câncer Gástrico (1998).

O estômago ressecado, em conjunto com o grande e pequeno omentos, foi aberto ao longo da grande curvatura expondo-se toda sua mucosa para aferição e análise das margens cirúrgicas, bem como, avaliação macroscópica da lesão.

Catalogados os resultados obtidos a partir de análise dos níveis séricos pré-operatórios de CEA, do acometimento numérico linfonodal, em fichas de avaliação sorológica, macroscópica e histológica. Antes de estudar a correlação entre as variáveis da pesquisa e a presença de alteração dos níveis séricos do CEA, foi realizada análise estatística entre os pacientes que apresentavam níveis do CEA normais e alterados, a fim de realizar o cruzamento entre valores normais e alterados, em cada variável do estudo.

Comparadas as informações fornecidas pela análise dos níveis séricos pré-operatórios do CEA com dados sobre o acometimento linfonodal de cada paciente.

Utilizado para análise estatística o programa Bioestat® versão 2-0, compreendendo o Teste de Kolmogorov-Smirnov, de acordo com a natureza das variáveis.

Estudo aprovado pelo Conselho de Ética deste Hospital e respeitando as normas vigentes do Ministério da Saúde.

RESULTADOS

TABELA I – Níveis sangüíneos de CEA e presença ou ausência de linfonodo em pacientes de câncer gástrico operados no Hospital Ophir Loyola, Belém Pará, 1999.

Linfonodos	CEA normal (80%)		CEA alterado (20%)	
	n	%	n	%
Linfonodos positivos	12	50	5	83,33
Linfonodos negativos	12	50	1	16,67
TOTAL	24	100	6	100

p>0,05 - Kolmogorov-Smirnov

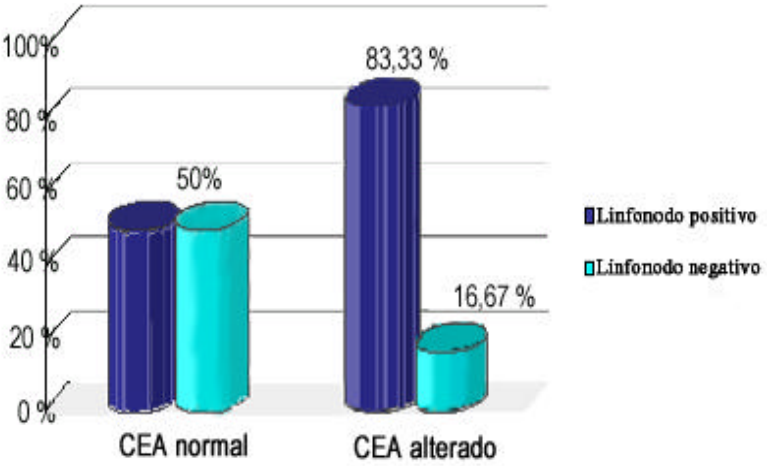

FIGURA 1 - Níveis sanguíneos de CEA e presença ou ausência de linfonodo em pacientes de câncer gástrico operados no Hospital Ophir Loyola, Belém Pará, 1999.
p>0,05 - Kolmogorov-Smirnov.

TABELA II – Relação dos níveis sangüíneos pré-operatório de CEA e o número de linfonodos acometidos em pacientes de câncer gástrico operados no Hospital Ophir Loyola, Belém Pará, 1999.

Nº de linfonodos acometidos	CEA normal		CEA alterado	
	n	%	n	%
dc 1 a 6	11	91,6	3	60
de 7 a 15	1	8,33	2	40
mais de 15	0	0	0	0
TOTAL	**12**	**100**	**5**	**100**

p>0,05 - Kolmogorov-Smirnov.

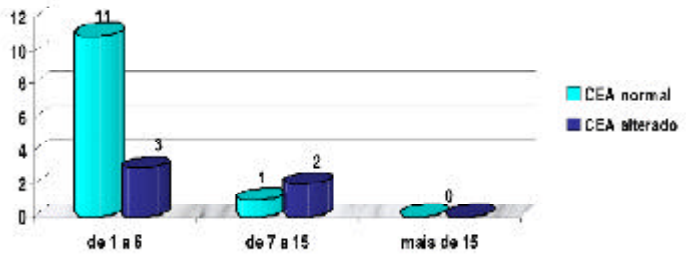

FIGURA 2- Relação dos níveis sangüineos pré-operatórios de CEA e o número de linfonodos acometidos em pacientes de câncer gástrico operados no Hosp. Ophir Loyola, Belém PA, 1999

p>0,05-Kolmogorov-Smirnov

DISCUSSÃO

A prevalência do adenocarcinoma gástrico no Estado do Pará é elevada e, particularmente, na cidade de Belém, onde, em relação à taxa global mundial de incidência ocupa o 19º lugar no sexo feminino e o 12º lugar no sexo masculino[5].

A utilidade dos marcadores tumorais tem sido avaliada em uma grande variedade de estudos para análise clínica multivariada, abordando: estágio, resposta à terapia neoadjuvante, progressão e recorrência do câncer[6]. Estes marcadores têm sido estudados, especialmente, com objetivo de identificar os pacientes com risco maior de recorrência, independentemente do caráter curativo aplicado e, portanto, candidatos à terapia adjuvante[7].

Embora os marcadores tumorais sejam úteis no acompanhamento do câncer gástrico com o intuito de identificar a recorrência tumoral, não está claro, atualmente, que papel essas substâncias representam no pré-operatório, prognóstico e, principalmente, no acometimento linfonodal de pacientes que serão submetidos à ressecção com intenção curativa[8].

Em virtude disso e associado ao fato de serem escassos os trabalhos que correlacionam os níveis séricos pré-operatórios dos marcadores tumorais - CEA e o acometimento dos linfonodos regionais, foram avaliados pacientes em uma área de alta incidência da neoplasia.

Além disso, a escassa literatura que estuda o papel dos marcadores tumorais no prognóstico pré-operatório, no que tange ao acometimento dos linfonodos regionais, é conflitante com a extensa fonte bibliográfica que estuda seu valor no acompanhamento pós-operatório.

Em relação ao CEA, foram incluídos apenas os pacientes com níveis elevados do mesmo, adotando como valores de referência, resultados superiores a 6,5 ng/ml, de acordo com o kit utilizado no estudo. É sabido que o fumo, algumas afecções benignas inflamatórias intestinais e pancreáticas, cirrose hepática, neoplasias de outros órgãos, o CEA pode ser encontrado de forma elevada, e em virtude disso, pacientes com tais características foram excluídos do estudo[9].

Neste estudo, em consonância com os dados de MANOUKIAN, BLUM (1991)[10], o CEA mostrou elevação sérica em porcentagem semelhante (20%), fato que reforça o baixo valor diagnóstico, posto que, isoladamente, não se mostrou útil em determinar a presença de doença.

No entanto, KIM *et al* (1995)[11] publicaram trabalho que mostrava elevação dos níveis séricos pré-operatórios de CEA, em aproximadamente 25% dos pacientes com câncer gástrico, potencialmente ressecáveis[12].

Portanto, tais resultados sugerem que os níveis de CEA sérico não aumentam, significativamente, nos portadores de câncer gástrico primário, sugerindo incapacidade em predizer o diagnóstico.

Por outro lado, o CEA se mostrou bom preditor de normalidade dos linfonodos, compatível com os achados de TACHIBANA *et al* (1998)[13] que, em estudo de 209 pacientes japoneses submetidos à gastrectomia D2, relataram que pacientes CEA positivos tinham envolvimento linfonodal mais freqüente que os CEA negativos.

Esses fatos sugerem que, além do conhecido valor na avaliação de recorrência locorregional e sobrevida a longo prazo, livre de doença[14], o CEA sérico, quando positivo, demonstra ser de utilidade como preditor de presença de comprometimento linfonodal.

Com relação aos pacientes com CEA normal, 24 pacientes, 12 doentes (50%) tinham linfonodos comprometidos, isso que dizer que, em metade dos casos com CEA normal pode haver possibilidade de comprometimento linfonodal. Entretanto, dos 6 pacientes com CEA alterado, cinco doentes (83,33%) apresentaram linfonodos comprometidos.

Com relação aos níveis séricos pré-operatórios de CEA e a classificação adotada (UICC, 1998), dos 17 pacientes com linfonodos positivos, 14 foram estadiados

como N1(1 a 6 linfonodos positivos) e 3 como N2 (7 a 15 linfonodos positivos). Não foi encontrada significância estatística entre a elevação sérica pré-operatória do CEA e o número de linfonodos acometidos.

Todos os pacientes submetidos a este estudo tiveram o espécime cirúrgico analisado histologicamente através da coloração pela hematoxilina-eosina. Todavia, este tipo de exame histológico convencional pode não diagnosticar micrometástases linfonodais, em que o foco é composto somente de poucas células menores do que 2 mm de tamanho, com reação estromal envoltória no linfonodo [15].

Da mesma maneira, linfonodos negativos corados pela hematoxilina-eosina podem apresentar microenvolvimento, ou seja, presença de células tumorais individuais no sinus ou na medula dos linfonodos sem reação estromal ao redor[16].

Neste estudo, não foi encontrado significância estatística entre os valores de CEA sérico pré-operatório e acometimento linfonodal, o que pode ser relacionado ao pequeno número da casuística, ou estadiamentos menos avançados da doença, vez que nestes pacientes com acometimento linfonodal nas estações 13, 14, 15 e 16 foram considerados como metástases à distância e excluídos destes estudos[17].

CONCLUSÕES

1. Não foi observada correlação significante entre os níveis séricos pré-operatórios do CEA com o acometimento linfonodal regional em pacientes com câncer gástrico, bem como com o número de linfonodos comprometidos.
2. O CEA normal não inviabiliza a possibilidade de acometimento linfonodal e, alterado, favorece a possibilidade da existência de linfonodos comprometidos.

SUMMARY

RELATION OF SERUM LEVELS OF CEA WITH THE ATTACK REGIONAL LYMPH IN PREOPERATIVE PATIENTS WITH GASTRIC CANCER.

Antônio Carlos CHALU PACHECO, Isamu KOMATSU LIMA e Vítor Moutinho da CONCEIÇÃO JÚNIOR

***Objective**: study a possible relation between serum levels of CEA and the lymph-node acess of the patient who have gastric adenocarcinoma. **Method:** transversalis analysis of 30 (thirty) patients carriers of gastric adenocarcinoma whose clinical and surgical stages have not showed disseminated or non-ressectable disease. With this data, blood samples were collected in order to perform the tumor markers dosage previously mentioned. Then, they were submitted to laparotomy with intraoperatory staging. Whether there were no sings of irressecability or metastases, a pretentiously curative gastrectomy, which could be total or subtotal, with major and minor omentectomy and D2 lyphadenectomy was performed. All lymph-nodes ressected from patients were submitted to hystopathological exam with hematoxilin-eosin preparation. **Results and conclusions:** CEA levels were above normal in six patients (20%). However, there were metastases in on or more lymph-nodes resected from seventeen patients (56,66%). In order to perform a statistical study of a possible relation between these markers serum levels and lymph-node metastases, Binominal, Kolmogorov-Smirnov and Fisher tests were used, according to the studied variables. Finally, there was no significant correlation between pre-operatory serum levels of the studied markers and regional lymphnodal metastases in gastric cancer patients submitted to gastric ressection with curative intention (p>0,05).*

KEY-WORDS: carcino-embrionic antigen, radical gastrectomy, tumor markers, gastric cancer.

REFERÊNCIAS

1. BARBUTO, J. A. M. - Marcadores tumorais. In: BRENTANI, M. M.; COELHO, F. R. G.; IYEYASU, H.; KOWALSKI, L. P. editores. *Bases da Oncologia*. 2ª ed. São Paulo: Mavina; pg. 351-69, 1998.
2. GOLD, P.; FREEDMAN, S. O. – Demonstration of tumour-specific antigens in human colonic carcinomata by immunologic tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med*., 439-441, 1965.
3. IKEDA, Y.; MORI, M.; KAJIYAMA, K.; KAMAKURA, T.; MAEHARA, Y.; HARAGUCHI, Y.; HARAGUCHI, F. - Indicative value of carcinoembryonic Antigen (CEA) for liver recurrence following curative ressection of stage II and III gastric cancer. *Hepatogastroenterol*., 43:1283-7, 1996.

4. NOGUEIRA-COSTA, R. & DUARTE, R. C. - O uso de marcadores tumorais séricos no diagnóstico e tratamento do câncer. *S.B.O.C*., 2(1):35-49, 2000.

5. AIKO, T.; SASAKO, M. The New Japonese classification of Gastric Carcinoma: Points to be revised. *Gastric Cancer* , v.1, p. 15-30, 1998.

6. MARRELLI, D.; ROVIELLO, F.; DE STEFANO, A.; FARNETANI, M.; GAROSI, L.; MESSANO, A.; PINTO, E. - Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology*, 57(1):55-62, 1999.

7. BOLD, R.; OTA, D. M.; AJANI, J. A.; MANSFIELD, P. F. - Peritoneal and serum tumor markers predict recurrence and survival of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer*, 2(1):1-7, 1999.

8. TOCCHI, A.; COSTA, G.; LEPRE, L.; LIOTTA, G., MAZZONI, G.; CIANETTI, A. - The role of serum and gastric juice levels of carcinoembryonic antigen, CA 19.9 and CA 72.4 in patients with gastric cancer. *J. Cancer. Res. Clin. Oncol*., 124(8):450-5, 1998.

9. ANDREOLLO, N. A.; MORIOKA, C. Y.; LOPES, L. R.; BRANDALISE, N. A.; TREVISAN, M. A.; LEONARDI, L. S. - O valor do antígeno carcinoembriônico (CEA) no diagnóstico do câncer gástrico. *Rev. Col. Bras. Cirur.*, 21(4):198-202, 1994.

10. MANOUKIAN, N.; BLUM, V. F. - CEA nos tumores colorretais e gástricos. *GED*, 10(2):41-3, 1991.

11. KIM, Y. H.; AJANI, J. A.; OTA, D. M.; LYNCH, P.; ROTH, J. A. - Value of serial carcinoembryonic antigen levels in patients with resectable adenocarcinoma of the esofagus and stomach. *Cancer, 15(2)*:451-6, 1995.

12. GUENDELMANN, R. A. K.; SILVA, M. R.; LOURENÇO, L.; FALCÃO, J. B.; MACHADO, D.; FORONES, N. M. – CA 72-4, CA 19-9 e CEA no câncer gástrico. *Compac. Gastroenterol*., (6):9-10, 1995.

13. TACHIBANA, M.; TAKEMOTO, Y.; NAKASHIMA, Y.; KINUGASA, S.; KOTOH, T.; DHAR, D. K. - Serum carcinoembryonic antigen as a prognostic factor in resectable gastric cancer. *J. Am. Coll. Surg*., 187(1):64-8, 1998.

14. KOCHI, M.; FUJII, M.; LANAMORI, N.; KAIGA, T.; KAWAKAMI, T.; AIZAKI, K. - Evaluation of serum CEA and CA 19-9 levels as prognostic factors in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer*, 3(4):177-86, 2000.

15. HERMANEK, P.; SOBIN, L. J. – UICC TNM classification of malignant tumours. 4. ed. Springer: Berlim, rev 2, 1992.

16. SIEWERT, J. R.; KESTEMEIER, R.; BUSCH, R.; BOTTCHER, K.; RODER, J. D.; MULLER. J.; FELLBAUM, C.; HOFLER, H. – Benefits of D2 lymphnode dissection for patients with gastric cancer and pN0 and pN1 lymphnode metastases. *J. Surgery.*; 83, 1144-7, 1996.

17. UNIÃO INTERNACIONAL CONTRA O CÂNCER. TNM – Classificação dos Tumores Malignos. 5.ed. Ministério da Saúde/ Secretaria de Assistência à Saúde/Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro. Brasil. 1998. 235p.

Endereço para correspondência

Antônio Carlos CHALU PACHECO[1],

End: AV. José Malcher 2271-São Braz

Tel: 91-3246-7484

Cel: 91-9982-3249

Isamu KOMATSU LIMA[2],

End: Tv Mariz e Barros, 1319-Pedreira

Tel: 91-3226-6627

Cel: 91-8852-0730

e-mail: isamukomatsu@hotmail.com

Vítor Moutinho da CONCEIÇÃO JÚNIOR[3]

End: Tv. Nove de julho 1051, apt. 900- São Braz

Cel: 91-8162-1428

e-mail : vitormoutinho@uol.com.br