

CONSIDERAÇÕES SOBRE O COMPORTAMENTO DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO EM ADENOCARCINOMA COLORRETAL COM METÁSTASES HEPÁTICAS. COMPARAÇÃO COM A ATIVIDADE DA GAMA-GLUTAMIL TRANSPEPTIDASE, ÁREA DE DENSIDADE TUMORAL E FLUTUAÇÕES DO CEA APÓS INFUSÃO SELETIVA NA ARTÉRIA HEPÁTICA COMUM

Morton A. Scheinberg
Rafael Hasson

Diversos trabalhos de diferentes laboratórios confirmam o achado de *Thompson* e colaboradores, descrevendo níveis elevados do antígeno carcinoembrionico em pacientes com câncer colorretal^{1, 2}. A incidência de positividade, entretanto, varia nos diversos trabalhos relatados e casos positivos também têm sido descritos em outras doenças além do câncer colorretal^{3, 4}. Levando-se em consideração o estado atual da literatura no assunto, as seguintes observações podem ser feitas.

a) Seguindo-se a ressecção aparentemente curativa dos tumores, os níveis séricos do CEA podem se tornar não detectáveis.

b) Ressecção incompleta pode estar associada a elevação persistente ou decréscimo parcial dos níveis do CEA.

c) Determinações periódicas do CEA poderão determinar precocemente recidivas do processo original e finalmente níveis elevados do CEA podem ser encontrados em tumores não originários do tubo digestivo tais como câncer de mama e alguns tumores de origem ectodérmica^{5, 6, 7}.

No presente trabalho, o nosso laboratório concentrou sua atenção em se determinar:

a) Qual a especificidade do CEA nas metástases hepáticas de origem colorretal, quando comparadas com outras origens tumorais.

b) Qual a relação do CEA nestes indivíduos quando comparados com outros "marcadores" tumorais, ou seja, a atividade sérica da gama-glutamil transpeptidase e a área tumoral detectada através de cintilografia linear.

c) Qual o comportamento do CEA em pacientes com adenocarcinoma colorretal metastático em fígado após infusão seletiva, através da artéria hepática comum, da associação quimioterápica, Mitomicina/FUDR (5'fluoro 2'deoxyuridine).

MATERIAL E MÉTODOS

Um total de 53 pacientes com metástases hepáticas foram selecionados para o presente estudo. Os pacientes fazem o seu acompanhamento no ambulatório de Imunologia do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho (Santa Casa de São Paulo).

Determinação do antígeno carcinoembrionico

Utilizamos um sistema de radioimunoensaio em fase sólida baseado no princípio do "sandwich"¹. Pérolas cobertas com anticorpo anti-CEA obtidos em cobaia são incubadas com soros humanos inativados e os controles apropriados. Durante

Trabalho realizado na Divisão de Imunologia e Medicina Nuclear do Instituto Arnaldo Vieira de Carvalho e Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo.

Auxílio para estas investigações foram obtidos da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Conselho Nacional de Pesquisas, Wellcome Trust e Heiser Research Fellowship for Leprosy Research.

- Proibida a reprodução total ou parcial para fins comerciais

esta incubação, o CEA* presente no soro liga-se à pérola, enquanto as substâncias não específicas são lavadas e aspiradas. Um segundo anticorpo marcado com Iodo¹²⁵ é incubado com as pérolas e, se CEA estiver presente no soro, o segundo anticorpo liga-se ao CEA nas pérolas. Anticorpo não ligado é aspirado através de lavagem das pérolas. A radioatividade ligada às pérolas é determinada através de contagem das pérolas em uma câmara de cintilação. A radioatividade contada é proporcional à concentração do CEA no soro levando-se em consideração os controles e a curva de calibração. Uma curva standard pode ser ilustrada na **Fig. 1**.

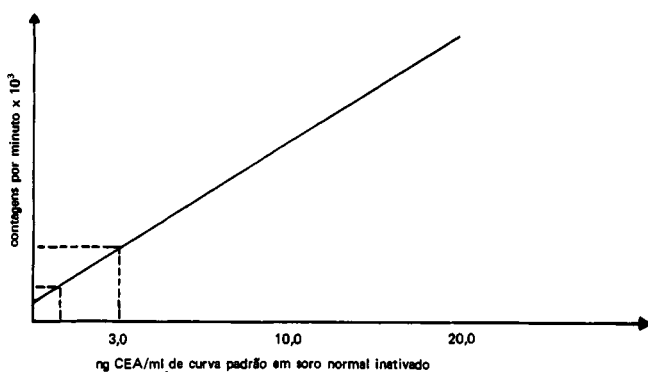


Fig. 1 - Curva de calibração do CEA.

Usando o método acima descrito, valores normais costumam chegar a 3,0 ng/ml, embora os fabricantes de "kits" comerciais incluam um valor normal até 2,5 ng/ml.

Determinação da atividade da gama-glutamil transpeptidase ou transferase - GT-P no soro

A enzima gama-glutamil transferase (γ -GT) é uma carboxipeptidase que catalisa a transferência do grupo glutamyl desde a gama-glutamil para nitroamilida (substrato) e a molécula de glicilglicina (aceptor), liberando-se p-nitroamilina em quantidades equimoleculares de acordo com a seguinte reação:

Gama-glutamil p-nitroamilida + glicilglicina

Gama-GT Gama-glutamil glicilglicina + p-nitroamilina.

Nas condições da reação, a quantidade de p-nitroamilina liberada é diretamente proporcional à atividade da gama-glutamil transferase no soro. A atividade enzimática pode medir-se por técnica cinética, levando-se em conta a velocidade de aparecimento da cor amarela da p-nitroamilina

a 405 μ m e/ou técnica do ponto final (500 μ m) por diazotação da p-nitroamilina e posterior copulação com um composto de natureza fenólica, obtendo-se um produto de cor que se mede a 500 μ m. No nosso trabalho utilizamos o método colorimétrico de ponto final (500 μ m)^{8, 9, 10}

Comportamento do antígeno CEA após administração intra-arterial

A flutuação do CEA em pacientes com adenocarcinoma colo-retal metastático em fígado foi acompanhada em quatro pacientes através de infusão contínua na artéria hepática por cinco dias consecutivos da associação Mitomicina/FUDR (fluoro-2' deoxyuridine), o último sendo um derivado do 5-fluorouracil, ainda não obtido comercialmente em nosso meio, gentilmente a nós cedido pelo Department of Developmental Therapeutics - M.D. Anderson, Houston, Texas; os quatro pacientes foram cateterizados seletivamente na artéria hepática pelo serviço de Radiologia Vascular do Hospital Albert Einstein (Dr. Sergio Santos Lima) e aí mantidos por cinco dias consecutivos conectados a uma bomba de infusão (Embracrios), de acordo com a descrição de **Buroker e Einzinger** com pequenas modificações^{11, 12}.

Caracterização da massa tumoral hepática foi avaliada através de planimetria convencional em três dimensões e expressada como porcentagem da área hepática total.

Análise estatística foi realizada através da curva de correlação de **Spearman** e distribuição *t* de **Student**.

RESULTADOS

Na **Tabela 1** apresentamos os dados comparativos do CEA, Gama-GT e porcentagem de massa tumoral na população estudada. Pacientes com neoplasias de cólon-reto apresentaram os níveis mais elevados do CEA, seguidos dos de pâncreas e mama.

Analisado em bloco na população estudada, o carcinoma de mama corresponde ao único tumor ectodérmico com elevação do CEA em nível significativo.

Nos dois grupos de maior casuística, cólon-reto e mama, tanto a Gama-GT como a porcentagem de massa tumoral sofreram variações no grupo de pacientes estudados de forma independente do CEA, não apresentando correlações significativas quando comparados individualmente entre si (CEA vs. Gama-GT $r < 0,5$, CEA vs. % massa $r < 0,5$).

* Antígeno carcinoembrionário.

Tabela 1 - Níveis séricos do antígeno carcinoembrionário, gama-glutamil transpeptidase e porcentagem de massa tumoral hepática em pacientes portadores de metástases hepáticas

Tumor primário	Nº de pacientes	CEA (ng/ml)	Gama-GT (mUI/ml)	% de massa tumoral
Cólon-reto	10	25,6	250	25,8
Pâncreas	2	25	364	12,5
Mama	18	12,0	119	23,0
Hepatoma	3	13,4	462	11,0
Estômago	5	8,4	349	6,0
Pulmão	4	2,8	580	25
Indiferenciado	4	2,4	132	15
Ginecológico	3	1,8	70	19
Melanoma	4	1,6	54,0	19

Na **Tabela 2** apresentamos os dados preliminares da infusão seletiva na artéria hepática da associação Mitomicina-FUDR e o comportamento do CEA antes e uma semana após o término de infusão. Nota-se apreciável redução da concentração do CEA nos quatro pacientes estudados.

Tabela 2 - Comportamento do antígeno carcino embrionário em pacientes portadores de carcinoma de cólon metastático em fígado após infusão intra-arterial seletiva da associação Mitomicina/5-FUDR

	CEA (ng/ml)	
	Antes	Após
1	100	38
2	36	16
3	52	7
4	32	5

DISCUSSÃO

No presente trabalho, todos os pacientes com adenocarcinoma de cólon-reto com metástases hepáticas apresentaram níveis elevados do CEA. Corresponderam aos níveis mais altos observados na população estudada. Níveis similares foram também observados em outras metástases hepáticas de origem endodérmica e em adenocarcinoma de mama. Dados semelhantes foram previamente descritos por nós e outros na literatura^{4, 13, 14, 15}.

De uma certa forma surpreendeu-nos o comportamento independente do CEA em relação à atividade sérica da Gama-GT e a massa tumoral hepática. Embora em alguns casos possa-se observar um certo paralelismo entre os três parâmetros quando analisados individualmente na análise global, não se obteve significância estatística. Estas

observações, acreditamos, apresentam importância fundamental na análise global de cada caso, uma vez que o uso isolado do CEA por si só não nos parece refletir com fidelidade a massa tumoral metastática presente em cada caso.

Uma excelente resposta obteve-se ao se analisar isoladamente o comportamento do CEA nos primeiros quatro casos de adenocarcinoma de cólon com metástases hepáticas tratados através de infusão contínua de quimioterapia na artéria hepática comum em nosso meio. Estes dados refletem, ao nosso ver, o grau de confiabilidade que o CEA possui como monitor da resposta terapêutica neste tipo de apresentação clínica. Já é de conhecimento da literatura o valor que o CEA possui em refletir recidivas ou grau de eficiência cirúrgica em pacientes com adenocarcinoma de cólon e reto.

No presente trabalho introduzimos pela primeira vez, acreditamos, um aspecto adicional, ou seja, o comportamento do CEA antes e após abordagem farmacológica específica. Estes dados de certa forma mimetizam o descrito por *Skarin* e *Delwiche* que encontraram níveis elevados de CEA em câncer de mama, refletindo atividade da doença e após quimioterapia sistêmica uma queda apreciável dos níveis séricos (pacientes com câncer de mama metastático são muito mais quimiossensíveis do que pacientes com câncer de cólon-reto).

No presente trabalho pudemos observar o comportamento do CEA em 53 pacientes com metástases hepáticas. O CEA mostrou-se bastante elevado em pacientes com metástases hepáticas de origem endodérmica e de mama. Não se observou correlações significativas com atividade sérica da gama-glutamil transpeptidase ou com a porcentagem de massa tumoral. Através da introdução de um novo esquema quimioterápico o CEA mostrou-se de grande utilidade na monitorização terapêutica de pacientes com adenocarcinoma de cólon.

O presente estudo não se dirigiu a avaliar o CEA como marcador de câncer, pois acreditamos não possuir o teste esta propriedade, além do mais somos de opinião que nenhum teste deva substituir a avaliação clínica¹⁷. No entanto, uma vez definidas as limitações de cada caso, cremos que os dados aqui apresentados falam a favor do valor do CEA em 1) definir origem de metástases hepáticas, 2) ser um índice de resposta terapêutica quando realizado em caráter seriado, 3) não ser por si só um bom índice da massa tumoral total presente. Estudos adicionais nesta linha deverão caracterizar com maior detalhe o comportamento do CEA e/ou outras futuras glicoproteínas tumo-

rais que estão sendo descritas com cada vez maior frequência no cenário científico internacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. THOMPSON DMP, KEUPEY J & FREEDMAN S – Proc Nat Acad Sci, 64:161, 1969.
2. GOLD P & FREEDMAN S – J Exp Med, 121:439, 1965.
3. ZAMCHECK N – Adv Int Med, 19:413, 1974.
4. SCHEINBERG MA, MAVIGLIT G & BYRNE MD – Cancer, 30:500, 1972.
5. SKARIN AT, DELWICHE R, ZAMCHECK N, LOKICH J & FREI E – Cancer, 33:1239, 1974.
6. STEWARD AM, NIXON D, ZAMCHECK N & AISENBERG A – Cancer, 33:1246, 1974.
7. SOROKIN JJ, INGARBAKER PM, ZAMCHECK N, PISICK M, KUPCHICK H & MOORE F – JAMA, 228:49, 1974.
8. LEW G & GAMDINI SR – Clin Chem, 18:358, 1972.
9. ROSALKI SB & RAW O – Clin Chem Acta, 39:41, 1972.
10. BURROWS S, FELDMAN W & McBRIDE F – Am J Clin Patho, 64:311, 1975.
11. BUROKER T, SAMSON M, JORREA J, FRAUTE R & VAITKEVIUNAS VK – Cancer Treat. Rep, 60:1277, 1976.
12. EINZMINGER WD, ROSOWSKY A, RASO V, LEVIN DC, GLODA M, CANE S, STEELE G & FREI E – Cancer Res, 30:3784, 1978.
13. MAYER RL, GARNICK MG, STEELE GD & ZAMCHECK N – Cancer, 42:1428, 1978.
14. NUNJAL DPL, CHAMLA J & LOKICH – Cancer, 37:1800, 1976.
15. LOEWENSTEIN MS & ZAMCHECK N – Cancer, 42: 1412, 1978.
16. ZAMCHECK N – Cancer, 36:2460, 1974.
17. CEA as a Cancer Marker – National Institute of Health Consensus Development Conference Summary – Vol 3, 7, 1981.