

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

**Dissertação de Mestrado**

**NÍVEIS DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO**  
**LAVADO PERITONIAL EM PACIENTES COM CÂNCER**  
**GÁSTRICO**

**LETÍCIA BISCAINO ALVES**

**Porto Alegre – Março de 2008**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIRURGIA**

**Dissertação de Mestrado**

**NÍVEIS DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO**  
**LAVADO PERITONIAL EM PACIENTES COM CÂNCER**  
**GÁSTRICO**

**LETÍCIA BISCAINO ALVES**

**ORIENTADOR: LUIS FERNANDO MOREIRA**

Trabalho apresentado a este  
Programa de Pós-Graduação  
como parte dos requisitos para  
à obtenção do título de  
Mestre em Cirurgia

**Porto Alegre – 2008**

**L875e** Alves, Letícia Biscaino

Níveis do antígeno carcinoembrionário no lavado peritoneal em pacientes com câncer gástrico/ Letícia Biscaino Alves, orient. Luis Fernando Moreira – 2007.

f: il

Dissertação (mestrado). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós Graduação em Medicina: Cirurgia, Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Câncer gástrico – 2. Antígeno carcinoembrionário – 3. Lavado peritoneal – 4. Cirurgia – I. Moreira, Luis Fernando – II. Título.

NLM: WI 251

Este trabalho segue as normas padronizadas pelo sistema Vancouver.

## **Agradecimentos**

Primeiramente a Deus, pela vida e por tudo que me concedeu;

Ao meu pai, pelo eterno estímulo ao estudo e crescimento profissional;

A minha mãe, fonte de amor e carinho incondicionais;

Aos meus irmãos, Vitor Hugo e Alexandre por estarem sempre ao meu lado, aturarem meu mau humor e ajudarem com o computador;

Ao meu orientador, professor Luis Fernando Moreira, pelo apoio, pelo estímulo, e por permitir a condução deste trabalho junto à residência de Cirurgia do Aparelho Digestivo, entendendo minha ausência por tantas vezes;

Ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia por permitir a realização e a condução deste trabalho.

À bioquímica Laura Schumacher Schuh da Trindade, cujo conhecimento e ajuda técnica foram fundamentais para a execução deste projeto.

A Sra. Estela Maris Araripe, secretária do PPGC, responsável pelo bom andamento do programa, sempre atenciosa e organizando as disciplinas oferecidas.

Ao professor Dr Plínio Carlos Baú, pelo apoio e orientação no tema livre, base para este trabalho;

À Dra. Maria Teresa Tsukazan, pela coleta dos dados e procura dos pacientes, ainda como acadêmica;

A grande amiga Dra Ana Elisa Serafim, responsável pela tradução do artigo para o inglês.

Ao professor Dr Cláudio Corá Mottin, pelo contínuo estímulo à pesquisa;

Ao professor Dr Hamilton Petry de Souza, coordenador da residência em Cirurgia do Aparelho Digestivo do HSL-PUCRS, que permitiu e aprovou a realização deste projeto junto da residência.

A cada um dos meus professores, que permitiram e entenderam a minha ausência enquanto eu estava em aula, e pela colaboração com seus pacientes;

Aos antigos colegas de residência, por me ajudarem na procura de pacientes e por realizarem o lavado peritoneal;

A todos que direta ou indiretamente colaboraram com a realização deste trabalho.

## Resumo

**Introdução:** Independente do método de mensuração, os níveis do antígeno carcinoembrionário no lavado peritoneal (CEAlp) têm sido demonstrados como possível fator prognóstico de recidiva e mortalidade em pacientes com câncer gástrico.

**Objetivos:** Determinar os níveis de CEAlp durante a cirurgia de pacientes com câncer gástrico e relacionar estes níveis de CEAlp com a mortalidade, recorrência peritoneal, todas as formas de recidiva, estadiamento tumoral e estadiamento clínico.

**Pacientes e Métodos:** Foram estudados 30 pacientes (22 homens, 8 mulheres e mediana de idade de 66 anos) com câncer gástrico, a maioria em estadiamento clínico III e IV. Níveis de CEAlp dosados por radioimunoensaio e com valores  $\geq 210$  ng/g de proteína foram considerados elevados ou positivos.

**Resultados:** Houve 10 casos (33,3%) com níveis de CEAlp positivos que foram fator de risco para mortalidade em 6 meses OR: 8,5 ( $p= 0,011$ ), mortalidade geral RR: 2,1 ( $p= 0,018$ ), mortalidade devido a doença OR: 12,0 ( $p= 0,004$ ), recorrência peritoneal OR: 9,0 ( $p= 0,015$ ), e recidiva ou progressão da doença OR: 27,0 ( $p= 0,001$ ).

**Conclusões:** Nível elevado de CEAlp é fator de risco para mortalidade, recorrência peritoneal, recidiva tumoral e progressão da doença podendo ser utilizado como fator preditivo de risco e auxiliar na definição de tratamento cirúrgico e adjuvante em pacientes com câncer gástrico.

## Abstract

**Background:** Despite controversies over the method used for assessment, carcinoembryonic antigen level in peritoneal lavage (pCEA) has been showing to be a relevant prognostic factor in gastric cancer.

**Aim:** To determine pCEA level in gastric cancer patients and to identify any association between pCEA with mortality, peritoneal recurrence, tumor relapse, tumoral stage and clinical stage.

**Patients and Methods:** It was studied 30 patients (22 men, 8 women; median age 66 yrs) with resectable gastric cancer (mainly stage III and IV). CEA peritoneal levels were detected at operation by immunocytochemical method and a level over 210 ng/g of protein was considered as positive.

**Results:** It was detected 10 positive cases (33.3%) of pCEA levels. These levels were associated with mortality, RR: 2.1 ( $p= 0.018$ ); peritoneal recurrence, OR: 9.0 ( $p= 0.015$ ); and relapse or gastric cancer progression, OR: 27.0 ( $p= 0.001$ ). Overall mortality was 63% and those cases with elevated pCEA levels had significant higher mortality (100% vs. 45%), higher overall relapse or gastric cancer progression (90% vs. 25%) and higher peritoneal recurrence (50% vs. 10%).

**Conclusion:** This study, demonstrated that increased levels of pCEA fairly predicts mortality, peritoneal recurrence, tumor relapse or cancer progression and should be used as a predictive factor helping to decide on surgical approach as well as adjuvant therapy in patients with gastric cancer.



## **Lista de abreviaturas**

**CA-125:** antígeno carboidrato 125.

**CEA:** antígeno carcinoembrionário.

**CEA<sub>p</sub>:** antígeno carcinoembrionário no lavado peritoneal.

**CK20:** citoqueratina 20.

**Curva ROC:** *Receiver-Operating Characteristic plots*.

**EC:** Estadiamento Clínico

**PCR:** reação em cadeia da polimerase.

**RQ-RT-PCR:** método quantitativo rápido de reação em cadeia da polimerase pela transcriptase reversa.

**RT-PCR:** reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa.

**RNAm:** RNA mensageiro.

## **Lista de tabelas**

**Tabela 1:** Características clínico-patológicas dos 30 pacientes com câncer gástrico.

**Tabela 2:** Características tumorais de pacientes com câncer gástrico.

**Tabela 3:** Características do tratamento realizado em 30 pacientes com câncer gástrico.

**Tabela 4:** Evolução da doença nos 30 pacientes com câncer gástrico.

**Tabela 5:** Fatores relacionados aos níveis de CEA<sub>p</sub> aumentados.

**Tabela 6:** Fatores relacionados à recidiva em 6 meses.

**Tabela 7:** Fatores relacionados à recidiva ou progressão da doença.

**Tabela 8:** Fatores relacionados à mortalidade em 6 meses.

**Tabela 9:** Fatores relacionados à mortalidade.

**Tabela 10:** Fatores relacionados à mortalidade pela doença durante o seguimento.

## Lista de figuras

**Figura 1:** fluxograma da idade dos 30 pacientes com câncer gástrico.

**Figura 2:** curva de sobrevida dos pacientes com CEAlp  $\geq 210$  ng/g e dos com CEAlp  $< 210$  ng/g.

## **Lista de anexos**

**Anexo 1:** protocolo de avaliação e seguimento dos pacientes.

**Anexo 2:** consentimento livre e esclarecido.

## Sumário

<b>Resumo .....</b>	<b>7</b>
<b>Abstract.....</b>	<b>8</b>
<b>Lista de abreviaturas .....</b>	<b>9</b>
<b>Lista de tabelas .....</b>	<b>10</b>
<b>Lista de figuras.....</b>	<b>11</b>
<b>Lista de anexos .....</b>	<b>12</b>
<b>Introdução e Justificativa .....</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos .....</b>	<b>17</b>
<b>Fundamentação Teórica .....</b>	<b>18</b>
<b>Pacientes e Métodos.....</b>	<b>30</b>
<b>Análise Estatística.....</b>	<b>32</b>
<b>Discussão .....</b>	<b>42</b>
<b>Conclusões .....</b>	<b>47</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>48</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>51</b>
<b>Artigo.....</b>	<b>57</b>
<b>Manuscript .....</b>	<b>77</b>

## **Introdução e Justificativa**

O câncer gástrico é o quarto câncer mais comum e o segundo responsável por mortalidade devido a câncer, no mundo.<sup>1</sup> Aproximadamente 600.000 novos casos são diagnosticados a cada ano e quase dois terços destes indivíduos irão morrer da doença.<sup>2</sup> A maioria dos casos de câncer gástrico (65% a 75%) ocorre em países em desenvolvimento.<sup>1,2</sup>

O número de casos novos de câncer de estômago estimados para o Brasil, no ano de 2008, é de 14.080 entre homens e de 7.720 nas mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 15 casos novos a cada 100 mil homens e de 8 para cada 100 mil mulheres.<sup>1</sup>

Embora a morbidade e a mortalidade da ressecção cirúrgica do câncer gástrico tenham diminuído nos últimos 40 anos, a sobrevida em 5 anos dos pacientes em que foi realizada ressecção curativa permanece inferior a 30%, em séries ocidentais.<sup>3</sup>

Nos pacientes com doença localizada, sem comprometimento linfonodal, a sobrevida em 5 anos é de 75% nos pacientes tratados apenas com cirurgia. Quando há envolvimento linfonodal a sobrevida reduz-se para apenas 10% a 30%.<sup>4</sup>

O sistema TMN ainda permanece como a base do valor prognóstico em câncer gastrointestinal. Neste sistema, a carcinomatose peritoneal significa doença metastática, quando não é possível a realização de terapia curativa.<sup>5,6</sup>

A presença de carcinomatose peritoneal indica sobrevida invariavelmente menor que 6 meses.<sup>7</sup>

A recorrência peritoneal é a forma mais freqüente de recidiva<sup>8,9</sup> e a causa mais comum de morte em pacientes com câncer gástrico, em algumas séries.<sup>10,11</sup> Quando há envolvimento da serosa, 50% dos pacientes desenvolvem recorrência peritoneal mesmo após ressecção curativa.<sup>12,13</sup>

Apesar de todos os fatores prognósticos e de recidiva conhecidos, e dos avanços na técnica cirúrgica e no desenvolvimento de terapias adjuvantes, a sobrevida dos pacientes com câncer gástrico permanece pobre<sup>14</sup>, principalmente pela recorrência peritoneal que é freqüente e que parece não ser completamente eliminada pela ressecção cirúrgica com linfadenectomia estendida. Portanto, fica evidente que novas abordagens de tratamento devem ser adotadas nos pacientes com câncer gástrico, senão em todos, pelo menos naqueles em maior risco para desenvolver recidiva.

Novas terapias adjuvantes, como a quimioterapia transoperatória, vêm sendo estudadas para o tratamento desses pacientes. Para avaliar corretamente métodos de terapia transoperatória, levando-se em consideração a toxicidade e os benefícios, que em teoria são em diminuir a recorrência peritoneal, e com isto aumentar a sobrevida, é necessário identificar pacientes com maior risco para o desenvolvimento deste tipo de recidiva mais precisamente.

Devido à alta prevalência do câncer gástrico ainda existente no nosso meio e a possibilidade de se determinar outros fatores prognósticos que possam interferir no tratamento e na sobrevida dos indivíduos com esta

doença; determinar os níveis peritoneais do antígeno carcinoembrionário (CEA), usando ensaio imunológico, correlacionando-os com a citologia e estadiamento, e observando se há influência sobre a recorrência e a sobrevida pós-operatória destes indivíduos torna-se fator de crucial importância.



## **Objetivos**

**Objetivo principal:** Determinar os níveis do CEA no lavado peritoneal de pacientes submetidos à ressecção de câncer gástrico e observar se há influência na sobrevida em 6 meses.

**Objetivos secundários:** relacionar os níveis do CEA com estadiamento tumoral, estadiamento clínico, mortalidade geral, recidiva tumoral e recorrência peritoneal durante o seguimento.

## Fundamentação Teórica

Em muitas regiões do leste europeu e do leste asiático, o câncer gástrico é a principal causa de morte por câncer.<sup>5</sup> A razão mortalidade/incidência é consideravelmente alta em todas as partes do mundo. Sendo a sobrevida relativa em cinco anos considerada baixa, cerca de 20%, na maioria dos países.<sup>1</sup>

No Brasil, sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de estômago em homens é o segundo mais freqüente nas regiões Norte (10/100.000) e Nordeste (9/100.000). Nas regiões Sul (21/100.000) e Centro-Oeste (12/100.000), é o terceiro mais freqüente, e na região Sudeste (18/100.000), o quarto mais freqüente. Para as mulheres, é o terceiro mais freqüente na região Norte (5/100.000). Na região Nordeste, é o quarto mais freqüente (5/100.000). Nas demais regiões, Sudeste (10/100.000), Sul (10/100.000) e Centro-Oeste (6/100.000), é o quinto mais freqüente.<sup>1</sup>

Nos EUA, aproximadamente 65% dos pacientes com câncer gástrico se apresentam em estágio avançado (T3/T4), com aproximadamente 85% dos tumores apresentando metástases linfonodais no momento do diagnóstico.<sup>4</sup>

Na maioria das culturas ocidentais, 20% a 30% dos pacientes se apresentam com câncer inoperável devido a doença metastática.<sup>15</sup> Entre os 75% que se submetem a tratamento cirúrgico, 20% têm doença irresssecável, 25% têm margens microscópicas positivas, e em apenas 30% a cirurgia realizada é potencialmente curativa.<sup>15</sup>

O fato de que a maioria dos pacientes apresenta um estadiamento avançado, no momento do diagnóstico e do tratamento, representa mau prognóstico e pior sobrevida destes pacientes com câncer gástrico. No entanto, outros fatores, não completamente compreendidos ainda, representam piores resultados mesmo em pacientes com estadiamento avançado semelhante.

### **Recidiva tumoral e fatores prognósticos**

As formas de disseminação primária e recidiva tumorais basicamente se incluem entre as causadas por via hematogênica, envolvimento linfático e invasão ou disseminação locais.

No momento do diagnóstico, o tumor pode estar invadindo órgãos adjacentes como o baço, fígado, pâncreas, ou cólon, dependendo da localização primária da lesão. A recidiva local pode ocorrer em linha de sutura cirúrgica, massas ganglionares ou implantes locais, cada uma com mecanismo de origem diferente.

O fígado representa o órgão mais freqüentemente atingido por metástases hematogênicas tanto no momento do diagnóstico como na recidiva do tumor.

As metástases linfonodais podem ocorrer em linfonodos de cadeia regional e de órgãos adjacentes, ou, à distância, em linfonodos de cadeia para-aórtica abdominal, axilar esquerdo, supra-clavicular e peri-umbilical, no momento do diagnóstico. Na recidiva linfática, as cadeias mais comumente atingidas são as locais e de órgãos adjacentes.

A disseminação peritoneal pode apresentar-se como ascite neoplásica, carcinomatose peritoneal, envolvimento dos ovários (tumor de Krukemberg), ou em fundo pélvico (prateleira de Blumer). Como forma de recidiva, a recorrência peritoneal é a mais encontrada. Nos países em que a linfadenectomia estendida é rotineira e padronizada para ressecção do câncer gástrico, o tipo mais freqüente de recidiva é a recorrência peritoneal.<sup>9</sup>

Apesar de o sistema TNM ser a base do estadiamento e dos principais fatores prognósticos firmemente estabelecidos, nos pacientes com câncer gástrico, há outros fatores que interferem na evolução da doença.

Em um estudo avaliando fatores prognósticos em 441 pacientes com câncer gástrico, houve 49% de recidiva em 5 anos de seguimento. Quanto a localização da primeira recidiva, a recorrência peritoneal e a disseminação hematogênica ocorreram em 17% dos casos, e a recidiva local em 21% dos casos.<sup>16</sup>

Naquele mesmo estudo, o tipo histológico difuso ou misto, envolvimento da serosa e envolvimento linfonodal foram fatores prognósticos independentes para recorrência peritoneal.<sup>16</sup> Envolvimento linfonodal, idade avançada, profundidade da invasão, sexo masculino e linfadenectomia limitada foram fatores prognósticos independentes para recorrência não peritoneal.<sup>16</sup>

Moriguchi et al. encontraram em 405 pacientes com câncer gástrico a invasão da serosa e tipo IV de Borrmann como fatores de risco independentes para recorrência peritoneal e envolvimento linfonodal e invasão vascular como fatores independentes para metástases hematogênicas.<sup>12</sup>

Pesquisadores do *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* demonstraram que sexo masculino, invasão da serosa, invasão vascular e invasão neuronal eram fatores preditivos de pior sobrevida em pacientes com linfonodos negativos.<sup>17</sup> A invasão vascular representou maior agressividade tumoral, pior sobrevida e maior chance de metástases, para tumores de mesmo tamanho e localização.<sup>17</sup>

A investigação dos mecanismos de crescimento, progressão e disseminação tumorais conduz a hipóteses teóricas para a pior evolução de alguns pacientes. Uma das teorias bem estudadas do desenvolvimento de implantes peritoneais, forma freqüente de recidiva, é a da existência de células tumorais na cavidade abdominal, no momento do procedimento cirúrgico, não detectadas antes do desenvolvimento de lesões macroscópicas ou de ascite. Estas células poderiam ser detectadas com a realização de exame citológico do lavado peritoneal.

### **Citologia no lavado peritoneal**

A citologia do lavado peritoneal é método de fácil execução preditivo de sobrevida em pacientes com câncer gastrointestinal.<sup>18</sup> Ribeiro et al. observaram 40,8% de células neoplásicas no lavado peritoneal de 49 pacientes com câncer gástrico, com 100% de recorrência peritoneal e 85% de mortalidade em 12 meses nestes pacientes, mesmo considerando aqueles casos com ressecção potencialmente curativa.<sup>19</sup> A mortalidade geral foi de 87% em 60 meses.<sup>19</sup>

Outro estudo, avaliando 1.297 pacientes com câncer gástrico foi observada citologia positiva em 24% de, com uma associação positiva de

carcinomatose peritoneal e estadiamento T3 e T4 com citologia positiva. Neste mesmo trabalho, não houve sobrevida em 3 anos entre os pacientes com citologia positiva e cirurgia com intenção curativa. A citologia positiva foi fator de risco independente para mortalidade e recorrência peritoneal. O lavado peritoneal com citologia positiva representou o maior fator de risco para recorrência peritoneal com sensibilidade de 56%, especificidade de 97% e acurácia de 91%.<sup>20</sup>

A sensibilidade da citologia no lavado peritoneal, nos diferentes estudos, é relativamente baixa, entre 22% a 30% nos casos de câncer gástrico envolvendo a serosa.<sup>12,19-23</sup>

Até 50% dos pacientes com citologia peritoneal negativa desenvolverão recorrência peritoneal e até 20% dos pacientes com doença peritoneal macroscópica terão citologia negativa<sup>9</sup> devido à baixa sensibilidade da citologia convencional na detecção de células neoplásicas. Outras técnicas envolvendo a pesquisa de antígenos produzidos por células neoplásicas têm sido estudadas na tentativa de se aumentar a sensibilidade do lavado peritoneal.

### **Antígeno carcinoembrionário (CEA)**

Gold e Freedman descreveram, em 1965, o antígeno carcinoembrionário, antígeno extraído de adenocarcinoma colônico humano e que foi encontrado em outros carcinomas do trato digestivo humano: esôfago, estômago, duodeno, pâncreas, cólon e reto. O CEA também foi encontrado em metástases de câncer de estômago ou reto para pulmão ou fígado. Nesse estudo, os autores não encontraram expressão de CEA em outros tecidos humanos saudáveis, em

metástases para trato digestivo de neoplasias oriundas de outros órgãos nem em tecidos do trato digestivo que não apresentavam adenocarcinoma.<sup>25</sup>

### **CEA no lavado peritoneal**

Desde que Gold e Fredman relataram a descoberta do CEA, vários marcadores tumorais têm sido descritos.<sup>26</sup> A utilidade destes marcadores tem sido avaliada em estudos considerando parâmetros clínicos (estadiamento clínico e tumoral, resposta a tratamento adjuvante, progressão e recidiva do câncer).<sup>4</sup> Principalmente, estes marcadores têm sido estudados no esforço de identificar aqueles que podem indicar risco maior de recidiva apesar da ressecção cirúrgica curativa, indicando quais pacientes poderiam ser candidatos a tratamento adjuvante.<sup>26</sup>

Estudos com imunocitoquímica e de biologia molecular com ensaios de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RT-PCR) para antígenos produzidos por alguns tumores são realizados em diferentes tecidos e localizações (sangue, lavado peritoneal, medula óssea) para aumentar a sensibilidade da citologia convencional no câncer gastrointestinal, sendo o CEA o antígeno mais utilizado.<sup>27,28</sup>

Os estudos com PCR aumentam a sensibilidade do lavado peritoneal para detecção de células neoplásicas, no entanto, ocorre um maior número de falsos positivos, provavelmente pela presença de células não cancerosas que expressam CEA.<sup>29</sup>

Kodera et al. estudaram um método quantitativo rápido de reação em cadeia da polimerase transcriptase reversa (RQ-RT-PCR) para detectar células

no lavado peritoneal usando o RNAm do CEA como alvo, com resultado em 3 horas, para diminuir o número de falsos positivos. Os autores conseguiram diminuir, mas não eliminar resultados falsos positivos com este método, e o lavado com CEA positivo foi fator prognóstico independente para recorrência e mortalidade, inclusive para pacientes com doença residual.<sup>29</sup>

Em outro estudo, analisando 195 pacientes com câncer gástrico, e utilizando o mesmo método para detectar RNAm do CEA e RNAm da CK20 (citoqueratina 20), a utilização de ambos os marcadores associados foi fator prognóstico significativo.<sup>29</sup>

Os níveis de RNAm do CEA positivos por RQ-RT-PCR, no lavado peritoneal, em 195 pacientes com câncer gástrico com ressecção potencialmente curativa, são fator prognóstico independente, e a profundidade da invasão na parede fator de risco independente para metástases peritoniais.<sup>31</sup>

Em 65 pacientes com câncer gástrico, houve 48% de RNAm do CEA positivo medidos por RQ-RT-PCR, no lavado peritoneal, os quais correlacionaram-se positivamente com a invasão da serosa.<sup>32</sup>

Os níveis de RNAm do CEA e da CK20, medidos por RT-PCR, foram fator de risco independente para recorrência peritoneal e pior prognóstico em 164 pacientes com câncer gástrico.<sup>34</sup>

Os níveis séricos de CEA e antígeno carboidrato 125 (CA-125) foram fatores preditivos de pior prognóstico, e os níveis séricos de CEA e peritoniais de CA-125 elevados foram preditivos de recorrência, em 104 pacientes com câncer gástrico.<sup>26</sup>



Os níveis do antígeno carcinoembrionário no lavado peritoneal (CEAlp) foram indicadores de mortalidade pós-operatória em pacientes com câncer gástrico invadindo a serosa, mesmo naqueles sem evidência de carcinomatose peritoneal macroscópica observável no ato cirúrgico.<sup>8,33,35</sup>

Abe et al. mediram os níveis de CEA no lavado peritoneal, durante o período trans-operatório, com positividade de 18%, com ponto de corte de 210ng/g de proteína, e encontraram associação significativamente positiva dos níveis aumentados de CEAlp com invasão da serosa. Os níveis de CEAlp aumentados foram fator de risco independente para mortalidade relacionada ao câncer gástrico e para recorrência peritoneal.<sup>36</sup>

Outro método, usando um ensaio rápido, semi-quantitativo usando anticorpos para CEA, determinou 35% de positividade de CEAlp no trans-operatório, com ponto de corte de 100ng/g de proteína, com 95% de acurácia se comparado a outro método tradicional anteriormente descrito.<sup>9,33,35</sup> Houve 86% de óbito por recorrência peritoneal nos 21 casos de CEAlp positivo, enquanto não houve nenhum óbito ou recidiva nos 39 casos com CEAlp negativos, em 60 meses de seguimento.<sup>8</sup>

Em outro estudo, foram utilizados níveis CEAlp de 162ng/g de proteína como ponto de corte avaliado na curva ROC (Receiver-Operating Characteristic plots). Entre os 40 pacientes com câncer gástrico estudados, houve 60% de positividade para o CEAlp sendo significativamente positivo em pacientes com Estágio Clínico III e IV.<sup>37</sup>

O lavado peritoneal de 40 pacientes com câncer gástrico, apresentou 15% de citologia positiva, 20% de níveis CEAlp positivos (ponto de corte de

CEAIp: 200ng/g de proteína), e níveis de CEA por RT-PCR positivos em 27,5%, sendo os níveis de CEAIp, medidos por ambos os métodos, fatores de risco independentes para recorrência peritoneal.<sup>38</sup>

Em 64 pacientes com câncer gástrico, o lavado peritoneal apresentou 23,4% de citologia positiva e 40,6% de níveis de CEAIp positivos (ponto de corte de 100ng/g de proteína). Os níveis de CEAIp positivos foram significativamente maiores nos pacientes com envolvimento da serosa e nos com envolvimento linfonodal, enquanto a citologia positiva foi maior apenas nos pacientes com envolvimento da serosa. Apenas os níveis de CEAIp positivos representaram fator prognóstico significativo para mortalidade. Dos 19 pacientes com recorrência peritoneal, apenas um não apresentou níveis elevados de CEAIp.<sup>6</sup>

Apesar de ser estudado com técnicas diferentes, fica evidente que os níveis de CEA no lavado peritoneal apresentam um papel importante no prognóstico destes pacientes com câncer gástrico, independente do mecanismo responsável pela sua existência.

### **Tratamento adjuvante**

A ressecção cirúrgica do tumor continua sendo o único método comprovadamente eficaz na tentativa de cura de pacientes com câncer gástrico<sup>7</sup>. No entanto, outras terapias têm sido estudadas para tratamento destes pacientes, principalmente na forma de terapia adjuvante, na tentativa de melhorar o prognóstico da doença.

Várias metanálises<sup>39-45</sup> avaliando o uso de terapia adjuvante com quimioterapia em pacientes com câncer gástrico ressecado, no entanto, demonstraram resultados conflitantes e benefício duvidoso, por ser este desprezível ou pela toxicidade do tratamento.<sup>4</sup>

Os estudos envolvendo o uso de terapia adjuvante e neo-adjuvante em câncer gástrico têm resultados conflitantes, por vários motivos, e divergentes entre os países ocidentais e orientais.<sup>4</sup>

Recentemente dois estudos modificaram o cenário da terapia adjuvante no câncer gástrico, o *Intergroup Trial*, nos EUA, e o *MCR Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC)*.<sup>2,17</sup> Naquele primeiro estudo, com 566 pacientes com adenocarcinoma gástrico ou gastro-esofágico em Estágio IB-IVM0 completamente ressecado, houve melhora na sobrevida dos pacientes tratados com quimioterapia e radioterapia pós-operatórias em comparação aos pacientes tratados com cirurgia isolada. O maior benefício ocorreu nos pacientes com linfadenectomia D2 inadequada.<sup>4</sup>

### **Novas terapias**

Devido à falta de resultados comprovadamente efetivo das terapias adjuvantes tradicionais, há várias terapias novas sendo avaliadas no tratamento pós-operatório, tais como vacinas ou anticorpos específicos contra proteínas tumorais, mas ainda sem resultados definitivos.<sup>7</sup>

Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica com mitomicina C tem sido usada em alguns centros para tratar câncer gástrico localmente avançado.<sup>7</sup> Em

vários estudos japoneses, franceses e norte-americanos, há melhora significativa na sobrevida e no tempo livre de doença nos pacientes tratados com mitomicina C e hipertermia através de cateteres intraperitoneais, no pós-operatório.<sup>7</sup>

Yu et al. estudaram 248 pacientes com câncer gástrico avançado e observaram uma sobrevida significativamente maior em 5 e 10 anos, nos pacientes tratados com quimioterapia trans-operatória em análises uni e multivariadas.<sup>46</sup>

Apesar destes e de outros estudos demonstrarem resultados positivos nos pacientes com câncer gástrico, tanto terapias novas quanto as tradicionais não são isentas de risco; pelo contrário, podem ser acarretar certa morbidade e toxicidade. Portanto é importante determinar com a maior clareza possível, os pacientes que seriam os mais beneficiados com estas terapias, levando-se em consideração os riscos apresentados.

### **CEA no lavado peritoneal e terapia adjuvante**

No contexto do câncer gástrico, uma doença agressiva, com fatores prognósticos estabelecidos, outros em investigação e alguns provavelmente desconhecidos, o CEA no lavado peritoneal aparece como forte candidato na perspectiva de identificar pacientes indicados a terapias adjuvantes não universalmente estabelecidas.

Os níveis de CEA<sub>p</sub> enquadram-se perfeitamente como identificadores de pacientes mais suscetíveis à recorrência peritoneal, e como tais, os com maior benefício com o uso de quimioterapia intra-operatória, terapia desenvolvida principalmente para evitar este tipo de recidiva.

## Pacientes e Métodos

Estudo de Coorte.

População em estudo: pacientes com câncer gástrico que serão submetidos à ressecção cirúrgica do tumor.

Exposição: níveis de CEA aumentados no lavado peritoneal.

Desfecho principal: sobrevida em 6 meses.

Desfechos secundários: relação dos níveis de CEA com estadiamento tumoral, estadiamento clínico, recidiva total, e recorrência peritoneal encontrados durante o seguimento.

**Amostra:** 30 pacientes com câncer gástrico submetidos à cirurgia para ressecção do tumor, independente do estadiamento tumoral, em equipes de cirurgia geral, no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, no período de setembro de 2003 a março de 2006. A amostra estudada foi menor que a inicialmente calculada, devido ao número menor de cirurgias em pacientes que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão.

**Critérios de inclusão:** Pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção cirúrgica primária do tumor, nos quais tenha sido realizado o lavado peritoneal. Foram avaliados apenas os pacientes com adenocarcinoma, o qual a corresponde a 95% dos cânceres gástricos.

**Critérios de exclusão:** Pacientes operados na urgência sem que houvesse tempo de se fazer o diagnóstico ou, pelo menos, ter alta suspeita clínica para a realização do lavado peritoneal durante a cirurgia; presença de

neoplasia com outro sítio primário no trato digestivo comprovado, concomitantemente; metástase gástrica de outra neoplasia; cirurgia de ressecção da recidiva tumoral.

**Lavado peritoneal:** Imediatamente após laparotomia, 200 ml de solução fisiológica foram introduzidos no espaço reto-vaginal ou no espaço reto-vesical. Logo após agitação manual da solução, foram aspirados 20 ml para análise citológica convencional e outros 20 ml para a dosagem dos níveis peritoneais de CEA, por radioimunoensaio, e das proteínas totais, sendo os níveis de CEA determinados em nanograma por grama de proteína. Níveis do CEA no lavado peritoneal maiores ou iguais a 210ng/g foram considerados aumentados ou positivos, conforme ponto de corte determinado em estudo prévio usando método de aferição semelhante.<sup>35</sup>

Informações epidemiológicas, estadiamento pré- e pós-operatório, sinais e sintomas, comorbidades, tratamentos realizados, evolução da doença e resposta ao tratamento foram coletadas. Os pacientes foram acompanhados durante toda a internação hospitalar e nos retornos ambulatoriais durante o seguimento. Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital e todos os participantes assinaram termo de consentimento informado.

## **Análise Estatística**

As variáveis quantitativas foram categorizadas, sendo este um estudo com uso basicamente de variáveis qualitativas, utilizando-se o teste de Qui-Quadrado para testar-se a possível associação entre as variáveis. Para as variáveis identificadas como fator de risco na análise uni-variada foi realizada análise multivariada, com regressão logística.

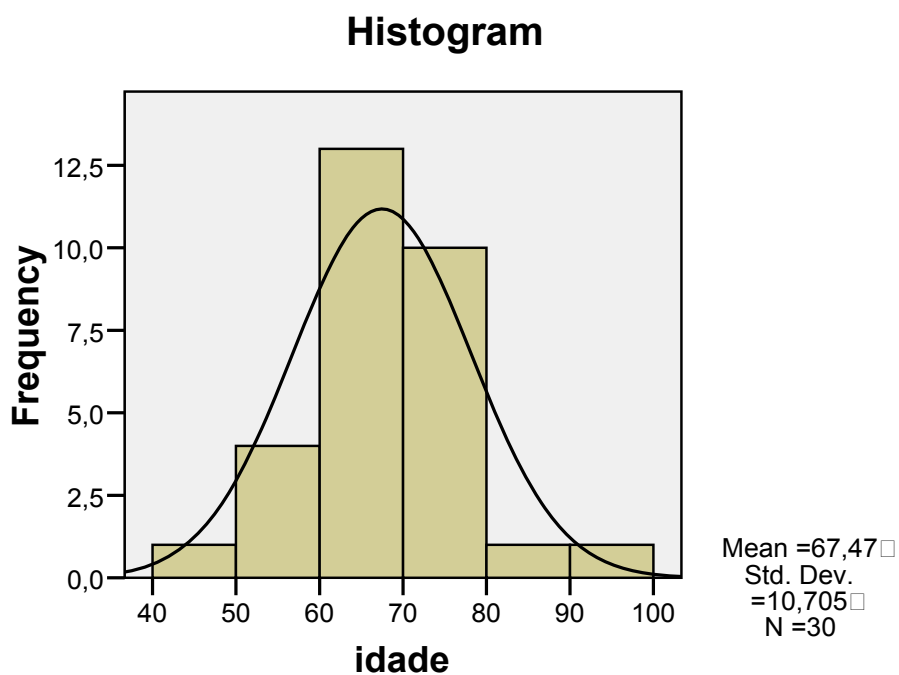
A sobrevida foi determinada pelas curvas de Kaplan-Meier e a significância pelo Log Rank. Foi calculado um tamanho de amostra de 60 indivíduos com câncer gástrico, considerando-se uma sobrevida média de 30% em 6 meses nos indivíduos com CEAlp positivo, que é 10% menor que a sobrevida média encontrada na literatura. Foi considerado significativo um intervalo de confiança de 95% e um poder estatístico de 80%.



## Resultados

Entre setembro de 2003 e março de 2006, foram avaliados 30 pacientes com adenocarcinoma gástrico, 22 homens e 8 mulheres com mediana de idade de 66 anos (42 a 97 anos), dados na Figura 1. A maior parte dos pacientes apresentava câncer distal com 46,7% deles em antro-piloro, e se encontrava em Estadiamento Clínico IV (40%), quatro pacientes apresentavam metástases hepáticas e um apresentava carcinomatose peritoneal no momento da cirurgia, dados apresentados na Tabela 1. Os pacientes foram seguidos até julho de 2007 ou até o óbito, com tempo médio de seguimento de 17,4 meses, variando de 1 a 46 meses.

**Figura 1: Fluxograma da idade dos 30 pacientes com câncer gástrico**



**Tabela 1: Características clínico-patológicas dos 30 pacientes com câncer gástrico**

<b>Característica</b>	<b>Número (porcentagem)</b>
<b>Localização</b>	
Cárdia	6 (20)
Corpo	10(33,3)
antro-piloro	14 (46,7)
<b>Metástases hepáticas</b>	4 (13,3)
<b>Carcinomatose</b>	1 (3,3)
<b>Implante em gordura</b>	2 (6,7)
<b>EC IV</b>	12 (40)

O tempo do início dos sintomas até o diagnóstico e tratamento variou de menos de um mês a quarenta e oito meses, com média de 9 meses e mediana de 6,5 meses.

O estadiamento tumoral também estava avançado, com 83% com invasão da serosa e 67% com envolvimento linfonodal. Metástases à distância foram encontradas em 23% dos pacientes, com mortalidade de 57% destes, antes da alta hospitalar. O CEA no lavado peritoneal apresentou níveis entre 25ng/g até 21200ng/g, com mediana de 157,5ng/g. Níveis de CEA<sub>p</sub> ≥ 210ng/g foram encontrados em 10 pacientes (33%) dos casos. Dados mostrados na Tabela 2.

**Tabela 2: Características tumorais de 30 pacientes com câncer gástrico**

<b>Características</b>	<b>Número (porcentagem)</b>
<b>Invasão da serosa (T3 ou T4)</b>	25 (83,3)
<b>Envolvimento linfonodal (N1-3)</b>	20 (66,7)
<b>Metástase à distância (M1)</b>	7 (23,3)
<b>Citologia positiva</b>	2 (6,7)
<b>CEAIp positivo</b>	10 (33,33)

O tratamento realizado pode ser resumido na Tabela 3. Foram realizadas gastrectomia parcial (57%) ou gastrectomia total (43,3%) de acordo com a localização tumoral. Linfadenectomia estendida (D2 ou D3) foi realizada conforme o estadiamento da doença ou indicação do cirurgião, em 57% dos casos. Algum tipo de tratamento adjuvante, quimioterapia, radioterapia ou ambos, foi realizado em 33% dos pacientes e doença residual remanescente ocorreu em 13% dos pacientes.

**Tabela 3: Características do tratamento realizado em 30 pacientes com câncer gástrico**

<b>Tratamento</b>	<b>Número (porcentagem)</b>
<b>Gastrectomia parcial</b>	17 (56,7)
<b>Linfadenectomia estendida (D2-3)</b>	17 (56,7)
<b>Tratamento adjuvante</b>	10 (33,3)
<b>Doença residual</b>	4 (13,3)

Durante o seguimento, houve recidiva em 11 pacientes, sendo que em 64% destes, a recorrência peritoneal foi a primeira manifestação de recidiva. Houve 47% de recidiva ou progressão da doença. A recidiva em 6 meses foi de 23%. A evolução da doença está resumida na Tabela 4.

**Tabela 4: Evolução da doença nos 30 pacientes com Câncer Gástrico**

<b>Recidiva</b>	<b>Número (porcentagem)</b>
<b>Recidiva em 6 meses</b>	7 (23,3)
<b>Recidiva total</b>	11 (36,7)
<b>Recorrência peritoneal</b>	7 (23,3)
<b>Recidiva ou progressão da doença</b>	14 (46,7)
<b>Mortalidade em 6 meses</b>	9 (30%)
<b>Mortalidade devido à doença</b>	13 (43,3)

Os fatores relacionados aos níveis de CEAIp positivos foram estadiamento T4 ( $p= 0,015$ ), envolvimento linfonodal ( $p= 0,006$ ), citologia positiva ( $p= 0,038$ ) e EC IV ( $p= 0,002$ ) e estes dados estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5: Fatores relacionados aos níveis de CEAIp aumentados**

<b>Fatores</b>	<b>Significância</b>
<b>Citologia positiva</b>	$p= 0,038$
<b>Envolvimento linfonodal</b>	$p= 0,006$
<b>Estadiamento T4</b>	$p= 0,015$
<b>Estadiamento Clínico IV</b>	$p= 0,002$

Nível positivo de CEAlp foi o único fator de risco identificado para recorrência peritoneal, OR: 9 (1,325 – 61,138; IC 95%; p= 0,015), e os fatores significativamente relacionados com a recidiva em 6 meses foram envolvimento linfonodal, estadiamento T4 e ausência de tratamento adjuvante (Tabela 6).

**Tabela 6: Fatores relacionados à recidiva em 6 meses**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>Envolvimento linfonodal</b>	RR: 1,538 (1,115 – 2,122)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	OR: 8,889 (1,294 – 61,058)IC 95%	NS*
<b>Tratamento adjuvante<sup>†</sup></b>	OR: 1,538 (1,115 – 2,122)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

<sup>†</sup>Não realização.

Níveis de CEAlp positivos, envolvimento linfonodal, EC IV, estadiamento T4, metástase à distância, doença residual, linfadenectomia restrita e ausência de tratamento adjuvante foram fatores de risco para recidiva ou progressão da doença. (Tabela 7).

A mortalidade em 6 meses foi de 30%, e os fatores relacionados a esta mortalidade foram CEAlp positivo, doença residual e ausência de tratamento adjuvante (Tabela 8).

Houve 37% de sobrevida geral que foi significativamente inferior nos pacientes com CEAlp positivo, com média de 9 meses de sobrevida contra 29 meses nos casos com níveis de CEAlp negativos (Figura 2).

**Tabela 7: Fatores relacionados à recidiva ou progressão da doença**

<b>Fatores</b>	<b>Análise univariada</b>	<b>Regressão logística</b>
<b>CEA<sub>Ip</sub></b>	OR: 27 (2,705 – 269,460)IC 95%	OR: 38,206 (1,075 – 1358,419)IC
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 16,714 (1,742 – 160,350)IC 95%	95%
<b>Estadiamento T4</b>	OR: 11,25 (1,146 – 110,461)IC 95%	NS*
<b>Metástases à distância</b>	OR: 11,25 (1,146 – 110,461)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	OR: 17,5 (2,667 – 114,846)IC 95%	NS*
<b>Doença residual</b>	RR: 1,4 (1,005 – 1,950)IC 95%	NS*
<b>Não realização de linfadenectomia estendida</b>	OR: 5,4 (1,120 – 26,044)IC 95%	NS*
<b>Não realização de tratamento adjuvante</b>	OR: 6 (1,003 – 35,908)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

**Tabela 8: Fatores relacionados à mortalidade em 6 meses**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>CEA<sub>lp</sub></b>	OR: 8,5 (1,458 – 49,539)IC 95%	NS*
<b>Doença residual</b>	RR: 1,8 (1,003 – 3,229)IC 95%	NS*
<b>Não realização de tratamento adjuvante</b>	RR: 1,818 (1,223 – 2,703)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

Os fatores relacionados à mortalidade total foram níveis de CEA<sub>lp</sub> positivos, linfadenectomia restrita, metástases à distância, envolvimento linfonodal, estadiamento T4, EC IV e ausência de tratamento adjuvante (Tabela 9).

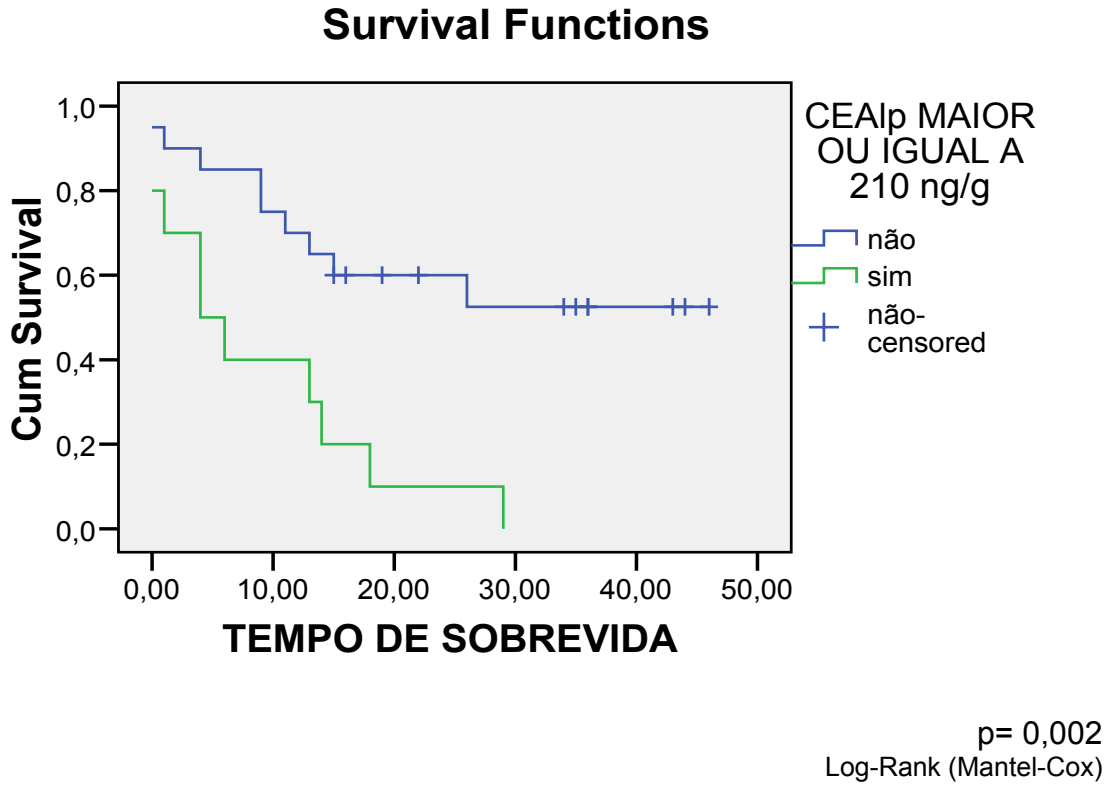
**Tabela 9: Fatores relacionados à mortalidade**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>CEA<sub>lp</sub></b>	RR: 2,111 (1,314 – 3,391)IC 95%	NS*
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 9,333 (1,637 – 53,208)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	RR: 1,583 (1,123 – 2,232)IC 95%	NS*
<b>Metástases à distância</b>	RR: 1,583 (1,123 – 2,232)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	RR: 2,714 (1,507 – 4,890)IC 95%	NS*
<b>Linfadenectomia estendida<sup>†</sup></b>	OR: 6,188 (1,041 – 36,779)IC 95%	NS*
<b>Tratamento adjuvante<sup>†</sup></b>	OR: 22,667 (3,140 – 163,629)IC 95%	NS*

<sup>†</sup>Não realização.

\*Não significativo.

**Figura 2: Curva de sobrevida dos pacientes com CEAlp  $\geq$  210 ng/g e dos com CEAlp  $<$  210 ng**



Os fatores relacionados à mortalidade devido a doença durante o seguimento foram níveis de CEAlp positivos, envolvimento linfonodal, estadiamento T4 e EC IV (Tabela 10).



**Tabela 10: Fatores relacionados à mortalidade pela doença durante o seguimento**

<b>Fatores</b>	<b>Análise univariada</b>	<b>Regressão logística</b>
<b>CEA<sub>lp</sub></b>	OR: 12 (1,885 – 76,376)IC 95%	NS*
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 13,5 (1,421 – 128,258)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	OR: 13,714 (1,381 – 136,212)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	OR: 10,5 (1,885 – 58,359)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

## Discussão

A relevância deste estudo é justamente pela necessidade de se identificar indivíduos com fatores prognósticos desfavoráveis, passíveis de abordagem terapêutica adjuvante mais adequada. No presente estudo, confirmou-se resultados já encontrados em outros trabalhos, mostrando que nível elevado de CEAlp é fator de risco para recorrência peritoneal<sup>36,38</sup> e mortalidade<sup>6,8,33-36</sup>, em pacientes com câncer gástrico ressecado. Todavia, este é o primeiro estudo ocidental que confirma esses resultados, provavelmente por ter-se utilizado níveis similares de ponto de corte para o CEAlp e técnica de medição semelhante.

Apesar de alguns autores não encontrarem associação entre níveis peritoneais do CEA e recorrência peritoneal ou sobrevida, o lavado peritoneal realizado por aqueles autores foi de pelo menos 600ml de solução fisiológica sem a devida correção para os níveis de proteínas, o que torna difícil a comparação com este estudo ou com os outros que também utilizaram níveis de CEAlp em relação ao níveis de proteínas.<sup>6,8,33-37</sup>

Encontrou-se níveis de CEAlp positivos em porcentagem maior neste estudo do aquela encontrada nos estudos que utilizaram ponto de corte semelhante<sup>36,38</sup>, provavelmente por se ter uma amostra maior de pacientes com estágio tumoral mais avançado. Isto corrobora o fato de que há outros fatores prognósticos significativos importantes para a tomada de decisão do

tipo de tratamento a ser realizado, além dos fatores previamente estabelecidos e aceitos, principalmente entre os pacientes com estadiamento mais avançado.

Os resultados deste estudo não foram estatisticamente significativos para mortalidade na análise multivariada, provavelmente devido ao número de casos nos subgrupos da amostra, insuficiente para permitir a clara diferenciação entre estes.

Mesmo não tendo sido atingida a amostra inicialmente calculada, houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 6 meses entre os grupos com e sem níveis de CEAlp positivos, isto ocorreu devido a diferença maior encontrada na mortalidade entre os grupos, com 60% entre os casos com CEAlp  $\geq$  210 ng/g e 15% entre os casos com CEAlp  $<$  210 ng/g. A diferença esperada na mortalidade em 6 meses foi de 10% entre os grupos, considerando uma sobrevida geral de 40%, baseada na média encontrada na literatura.

Independente do número da amostra, não se pode ignorar a grande diferença da mortalidade entre os pacientes com níveis positivos de CEAlp e os com níveis negativos, 80% comparado com 25% na mortalidade durante o seguimento devido a doença, e 100% contra 45% na mortalidade total, respectivamente. Nem se pode arbitrariamente atribuir estas diferenças ao fato de haver associação significativa entre invasão transmural (T4), envolvimento linfonodal e EC IV com níveis de CEAlp positivos, pois não se obteve amostra suficiente para diferenciação entre os subgrupos. Deve-se, entretanto, avaliar estes resultados em conjunto com outros da literatura, considerando os níveis

de CEA<sub>lp</sub> como fator de risco importante para recorrência peritoneal e mortalidade.

Possíveis explicações para a recorrência peritoneal seriam a persistência de células neoplásicas viáveis na cavidade abdominal, antes da cirurgia, devido a invasão da parede gástrica, ou a liberação de células neoplásicas pelos vasos linfáticos seccionados durante o procedimento, ou ainda pela disseminação acidental causada pelo próprio ato cirúrgico.<sup>16</sup> A existência de células cancerosas na cavidade peritoneal, produtoras de CEA, e não detectadas pela citologia convencional, poderia explicar a associação dos níveis de CEA<sub>lp</sub> elevados com recorrência peritoneal.

A hipótese mais aceita para a existência de níveis elevados de CEA no lavado peritoneal é a da produção de CEA por células neoplásicas e em quantidade suficiente para produzir níveis detectáveis.<sup>36</sup> Isto poderia explicar a associação dos níveis peritoneais do CEA com o estadiamento T4 mas não explicaria satisfatoriamente a associação com envolvimento linfonodal. Outro mecanismo especulativo para explicar a existência de CEA na cavidade peritoneal seria a possibilidade de liberação pelo peritônio de CEA sérico em níveis aumentados, devido a produção sistêmica pelas células cancerosas.<sup>36</sup>

Para definir corretamente se a produção de CEA é por células neoplásicas dentro da cavidade peritoneal ou do tumor primário, estudos específicos e de elevada dificuldade técnica seriam necessários. No entanto, deve-se pelo menos considerar a possibilidade de os níveis do CEA<sub>lp</sub> serem mais sensíveis do que a citologia convencional, seja para detectar células

neoplásicas na cavidade peritoneal, seja para determinar risco de recorrência peritoneal.

No presente estudo, a invasão tumoral de órgãos adjacente e a citologia positiva estavam associadas aos níveis de CEAIp aumentados, o que poderia demonstrar associação da invasão da parede com estes níveis, entretanto, outros fatores associados ao CEAIp, como envolvimento linfonodal e EC IV, não são necessariamente relacionados com profundidade de invasão. Também não se observou relação de estadiamento T3 com níveis aumentados de CEAIp. Portanto, não se obteve o embasamento suficiente para se especular sobre os possíveis mecanismos de níveis de CEA elevados na cavidade peritoneal.

A maioria dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico e que é submetida ao tratamento cirúrgico, no ocidente, encontra-se em estágios mais avançados da doença e apresenta pior sobrevida, o que bem demonstra a necessidade de utilização de outros fatores prognósticos e de outras abordagens terapêuticas.

Há alguns anos, a dosagem dos níveis de CEAIp surgiu e está se estabelecendo como indicadora de recorrência peritoneal, uma das principais formas de recidiva tumoral. No presente estudo, nível de CEAIp aumentado foi fator isolado e significativamente preditivo para o desenvolvimento de recorrência peritoneal, assim como foi o único fator de risco para recidiva ou progressão da doença na análise multivariada.

O lavado peritoneal é realizado no início da cirurgia, antes da manipulação do tumor, os resultados dos níveis de CEAIp podem estar

disponíveis entre 1 a 3 horas dependendo do método utilizado, o que pode facilitar a tomada de decisão sobre a abordagem terapêutica.

A continuidade destes estudos provavelmente irá progredir para a utilização de terapias desenvolvidas especificamente para evitar a recorrência peritoneal (ex.: quimioterapia transoperatória) naqueles indivíduos mais suscetíveis a este tipo de recorrência, como no caso de pacientes com níveis de elevados CEAlp.

Enquanto novas terapias não estão completamente estabelecidas, os níveis de CEAlp podem ser utilizados na tomada de decisão em realizar ou não linfadenectomia estendida ou na realização de quimioterapia ou radioterapia adjuvantes.

## **Conclusões**

Níveis elevados de CEA no lavado peritoneal estão significativamente associados a uma mortalidade aumentada nos 6 meses pós-operatórios e relacionam-se diretamente com a citologia positiva, envolvimento linfonodal, invasão em órgãos adjacentes e Estadiamento Clínico IV.

Estes níveis elevados também estão significativamente associados à mortalidade geral e mortalidade devido à doença bem como fator de risco independente para recidiva tumoral ou progressão da doença, sendo que esta elevação do nível de CEA no lavado peritoneal foi o único fator significativamente associado à recorrência peritoneal.

Deste modo, os resultados do presente trabalho sugerem que a utilização da dosagem do nível de CEA no lavado peritoneal como fator preditivo de pior prognóstico é fidedigna e pode ser utilizada para melhor definir conduta terapêutica.

## Anexos

### Anexo 1:

IDENTIFICAÇÃO:

\_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data da entrevista:

Prontuário: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Procedência: \_\_\_\_\_ Telefone: (0xx \_\_\_) \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Data da cirurgia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Pessoa para contato: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: (0xx \_\_\_) \_\_\_\_\_

#### SINAIS E SINTOMAS:

( ) dor abdominal, aonde \_\_\_\_\_ ( ) plenitude pós prandial ( ) saciedade precoce  
( ) disfagia ( ) anorexia ( ) náusea ( ) vômito ( ) melena ( ) hematêmese

( ) emagrecimento, \_\_Kg, \_\_\_meses sintomas há qto tempo: \_\_\_\_\_

outros SS: \_\_\_\_\_

#### COMORBIDADES:

( ) DM ( ) HAS ( ) IR ( ) CI ( ) IC ( ) DPOC ( ) IAM prévio ( ) anemia

( ) tabagismo \_\_\_\_\_ ( ) anos ( ) meses Intensidade: \_\_\_\_\_ maços/dia

( ) outras: \_\_\_\_\_

#### HISTÓRIA FAMILIAR DE CÂNCER:

Quem/aonde: \_\_\_\_\_

#### EXAME FÍSICO:

( ) massa palpável, aonde \_\_\_\_\_ Toque retal: \_\_\_\_\_

LNs: ( ) axila ( ) supra-clavicular ( ) umbilical ( ) fundo de saco ( ) outros: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Altura: \_\_\_\_\_



EXAMES:

Ht: \_\_\_\_ Hb: \_\_\_\_ albumina: \_\_\_\_ TGO: \_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_ Gama-GT: \_\_\_\_ TP: \_\_\_\_ INR: \_\_\_\_  
TTPA: \_\_\_\_ CEAs: \_\_\_\_ Cr: \_\_\_\_ outros: \_\_\_\_\_

TC tórax: \_\_\_\_\_

TC abd: \_\_\_\_\_

Endoscopia: \_\_\_\_\_

Biópsia: \_\_\_\_\_

Colonoscopia: \_\_\_\_\_

Biópsia: \_\_\_\_\_

SITUAÇÃO PERIOPERATÓRIA:

( ) tto neoadjuvante, qual \_\_\_\_\_ ( ) transfusão pré operatória: \_\_\_\_\_

( ) transfusão trans operatória: \_\_\_\_\_

( ) transfusão pós operatória: \_\_\_\_\_

( ) cirurgia, qual \_\_\_\_\_

( ) complicações tr-op \_\_\_\_\_ ( ) complicações pós-op \_\_\_\_\_

LAVADO PERITONIAL:

CEA: \_\_\_\_\_ Prot. totais: \_\_\_\_\_ Citologia: \_\_\_\_\_

ANATOMOPATOLÓGICO DA PEÇA CIRÚRGICA:

Estadiamento do tumor: \_\_\_\_\_

Alta ( ) sim ( ) não Data: \_\_/\_\_/\_\_ Óbito: ( ) sim ( ) não Data: \_\_/\_\_/\_\_

SEGUIMENTO:

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Sinais e sintomas: \_\_\_\_\_

Exames: \_\_\_\_\_

Data: \_\_/\_\_/\_\_ Sinais e sintomas: \_\_\_\_\_

Exames: \_\_\_\_\_

## Anexo 2:

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PARTICIPAÇÃO DO PROJETO INTITULADO: “NÍVEIS DO ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO NO LAVADO PERITONIAL EM PACIENTES COM CANCER GÁSTRICO”

Pesquisador responsável: Dra. Letícia Biscaino Alves, telefone: 99537254.  
Coordenação do Comitê de Ética em Pesquisa – CEP – PUCRS: 33203345.

Estamos realizando um trabalho com pessoas que farão cirurgia para tumor no estômago para ver se há pessoas que, apesar de todo o tratamento, não evoluem bem como o esperado. É importante ver quais pessoas podem evoluir pior e porque eles podem evoluir pior, para poder desenvolver outra forma de tratamento além da cirurgia. Com o objetivo de encontrar pessoas que podem não evoluir tão bem, vamos investigar se há relação entre os níveis de uma proteína, o antígeno carcinoembrionário (CEA) no líquido dentro da barriga com o tempo de vida e com o tempo sem doença em pessoas que têm câncer gástrico. Para isto, gostaríamos de contar com a sua colaboração, com respostas para algumas perguntas e com a autorização para coletar o líquido do lavado dentro da barriga durante a cirurgia para medir o CEA. Para realizar este procedimento, será colocado soro fisiológico dentro da barriga, no momento da cirurgia, que será aspirado logo a seguir. O material obtido será analisado no laboratório. Este procedimento não prejudica a cirurgia nem causa maior risco do que o da própria cirurgia.

Este projeto faz parte do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia: Mestrado, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, e será realizado no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Gostaríamos de deixar claro que esta pesquisa é independente do seu tratamento e em nada influenciará caso o(a) senhor(a) não estiver de acordo em participar. Asseguramos que todas as informações prestadas pelo(a) senhor(a) assim com o resultado dos seus exames são sigilosos e serão utilizados somente para esta pesquisa. A divulgação das informações será anônima e em conjunto com a resposta de um grupo de pessoas. Ao participar deste projeto, o(a) senhor(a) tem a liberdade de sair dele se assim o desejar, no momento que o quiser.

Caso o(a) senhor(a) tenha alguma pergunta a fazer antes de decidir, sinta-se à vontade para fazê-la.

Declaro que entendi o que foi explicado acima e concordo em participar deste projeto. Caso eu tenha qualquer pergunta em relação ao projeto, posso entrar em contato com a Dra Letícia Biscaino Alves, pelo telefone acima, para esclarecimento das dúvidas. Também declaro que recebi cópia deste consentimento.

Nome do entrevistado: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: / /

Nome do entrevistador: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: / /

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_,  
em \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_, por \_\_\_\_\_,  
enquanto eu estava presente.

Nome da testemunha:

Assinatura:

Data: / /

## Bibliografia

- 1- [www.inca.gov.br/estimativa/2008](http://www.inca.gov.br/estimativa/2008), página consultada em 25/03/2008.
- 2- Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon: IARC Press; 2004.
- 3- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, et al. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
- 4- Dicken BJ, Bigam DL, Cass C, et al. Gastric Adenocarcinoma – Review and Considerations for Future directions. *Ann Surg*. 2005 Jan; 241(1): 27-39.
- 5- Vogel P, Rüschoff J, Kümmel S, et al. Prognostic Value of Microscopic Peritoneal Dissemination – comparison between colon and gastric cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(1): 92-100.
- 6- Li JK, Zheng M, Miao CW, et al. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7374-7377.
- 7- Mcloughlin JM. Adenocarcinoma of the stomach: a review. *BUMC Proceedings* 2004;17:391–399.
- 8- Tsutsumi S, Asao T, Shimura T, et al. A novel rapid colorimetric assay of carcinoembryonic antigen levels in the abdominal cavity to detect peritoneal micrometastasis during gastric cancer surgery. *Cancer Lett* 2000; 149: 1-5.

- 9- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-242.
- 10-Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
- 11-Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, et al. Prospective staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12<sup>th</sup> edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 476-480.
- 12-Moriguchi M, Maehara Y, Korenga D, et al. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol*. 1992; 1: 341-346.
- 13-Broll R, Duchrow M et al. Prognostic significance of free gastrointestinal tumor cells in peritoneal lavage detected by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001 Mar; 285-292.
- 14-Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl Med* 1995; 333: 32-41.
- 15-Rubin P. *Clinical Oncology: A Multidisciplinary Approach for Physicians and Students*, 8th ed. New York: WB Saunders, 2001.
- 16-Roviello F, Marelli D, Manzoni G, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119.
- 17-Kooby DA, Suriawinata A, Klimstra DS, Brennan MF, Karpeh MS. Biologic predictors of survival in node-negative gastric cancer. *Ann Surg* 2003; 237:828–835; discussion 835–837.

- 18-Bonenkamp JJ, Sogun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
- 19-Ulysses Ribeiro Jr, Gama-Rodrigues JJ, Safatle-Ribeiro AV, et al. Prognostic Significance of intraperitoneal free cancer cells obtained by laparoscopic peritoneal lavage in patients with gastric cancer. *Journal of Gastrointestinal Surgery* 1998; 2(3): 244-249.
- 20-Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262.
- 21-Wu CC, Chen JT, Chang MC, et al. Optimal surgical strategy for potentially curative serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 611-617.
- 22-Abe S, Yoshimura H, Tabata H, et al. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome. *J Surg Oncol* 1995; 59: 226-229.
- 23- Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, et al. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 103-117.
- 24-Lowy AM, Mansfield PF, Leach SD, Ajani J, Laparoscopic staging for gastric cancer. *Surgery* 1996; 119: 611-614.
- 25-Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481.

- 26-Bold RJ, Ota DM, Ajani JA, Mansfield PF. Peritoneal and serum tumor markers predict recurrence and survival of patients with resectable gastric cancer. *Gastric Cancer* 1999; 2:1-7.
- 27-Vogel I, Kalthoff H. Disseminated Tumor Cells - Their detection and significance for prognosis of gastrointestinal and pancreatic carcinomas. *Virchows Arch* 2001; 439: 109-117.
- 28- Schimidt P, Thiele M, Rudroff C, et al. Detection of tumor cells in peritoneal lavages from patients with gastrointestinal cancer by multiplex reverse transcriptase PCR. *Hepato-Gastroenterol* 2001; 48: 1675-1679.
- 29-Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Kanemitsu Y, Shimizu Y, et al. Quantitative detection of disseminated free cancer cells in peritoneal washes with real- time reverse transcriptase- polymerase chain reaction. *Ann Surg* 2002; 235(4): 499-506.
- 30-Kodera Y, Nakanishi H, Ito S, Yamamura Y, Fujiwara M, Koike M, et al. Prognostic significance of intraperitoneal cancer cells in gastric carcinoma: detection of cytokeratin 20 mRNA in peritoneal washes, in addition to detection of carcinoembryonic antigen. *Gastr Cancer* 2005; 8: 142-148.
- 31-Oyama K, Terashima M, Takagane A, Maesawa C. Prognostic significance of peritoneal minimal residual disease in gastric cancer detect by reverse transcription-polymerase chain reaction. *Br J Surg* 2004; 91: 435-443.

- 32-Zhang YS, Xu J, Luo GH, et al. Detection of carcinoembryonic antigen mRNA in peritoneal washes from gastric cancer patients and its clinical significance. *World J Gastroenterol* 2006 March 7; 12(9): 1408-1411.
- 33-Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Yazawa Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as prognostic guide. *Cancer Lett* 1989; 47: 79-81.
- 34-Tamura N, Iinuma H, Takada T. Prospective study of the quantitative carcinoembryonic antigen and cytokeratin 20 mRNA detection in peritoneal washes to predict peritoneal recurrence in gastric carcinoma patients. *Oncol Reports* 2007; 17: 667-672.
- 35- Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagomachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-47.
- 36-Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Apr; 181(4): 356-361.
- 37-Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA 72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com cancer gástrico. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 17-21.
- 38-Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, et al. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005; 223: 129-135.

- 39-Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, et al. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1441-1447.
- 40-Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999; 35: 1059-1064.
- 41-Mari E, Floriani I, Tinazzi A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer; a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell' Apparato Digerente). *Ann Oncol* 2000; 11: 837-843.
- 42-Janunger KG, Hafstrom L, Nygrem P, et al. A systematic overview of chemotherapy effects in gastric cancer. *Acta Oncol* 2001; 40: 309-326.
- 43-Giani L, Panzini I, Tassinari D, et al. Meta-analysis of randomised trials of adjuvant chemotherapy in gastric cancer. *Ann Oncol* 2001; 12: 1178-1180.
- 44-Hu JK, Chen ZX, Zhou ZG, et al. Intravenous chemotherapy for resected gastric cancer: meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Gastroenterol* 2002; 8: 1023-1028.
- 45-Janunger KG, Hafstrom L, Glimelius B. Chemotherapy in gastric cancer: a review and update meta-analysis. *Eur J Surg* 2002; 168:597-608.
- 46- Yu W. Impact of perioperative intraperitoneal chemotherapy on the treatment of primary gastric cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:623-634.



## **Artigo**

### **Valor prognóstico dos níveis do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal em pacientes com câncer gástrico**

Autores: Letícia Biscaino Alves<sup>1</sup>, Maria Teresa Tsukazan<sup>2</sup>, Ana Elisa Serafim<sup>3</sup>, Plínio Carlos Baú<sup>4</sup>, Luis Fernando Moreira<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

<sup>2</sup>Acadêmica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

<sup>3</sup>Médica Anestesiologista.

<sup>4</sup>Professor da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

<sup>5</sup>Professor do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Endereço: Programa de Pós-Graduação em Medicina: Cirurgia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2340 -2º andar. Cep 90035-003- Porto Alegre, RS, Brasil.

Palavras chaves: antígeno carcinoembriônico (CEA), lavado peritoneal, câncer gástrico, recorrência peritoneal, mortalidade.

## Resumo

**Introdução:** Independente do método de mensuração, os níveis do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal (CEAlp) têm sido demonstrados como possível fator prognóstico de recidiva e mortalidade em pacientes com câncer gástrico.

**Objetivos:** Determinar os níveis de CEAlp durante a cirurgia de pacientes com câncer gástrico e relacionar estes níveis de CEAlp com a mortalidade, recorrência peritoneal, todas as formas de recidiva, estadiamento tumoral e estadiamento clínico.

**Pacientes e Métodos:** Foram estudados 30 pacientes (22 homens, 8 mulheres e mediana de idade de 66 anos) com câncer gástrico, a maioria em estadiamento clínico III e IV. Níveis de CEAlp dosados por radioimunoensaio e com valores  $\geq 210$  ng/g de proteína foram considerados elevados ou positivos.

**Resultados:** Houve 10 casos (33,3%) com níveis de CEAlp positivos que foram fator de risco para mortalidade em 6 meses OR: 8,5 ( $p= 0,011$ ), mortalidade geral RR: 2,1 ( $p= 0,018$ ), mortalidade devido a doença OR: 12,0 ( $p= 0,004$ ), recorrência peritoneal OR: 9,0 ( $p= 0,015$ ), e recidiva ou progressão da doença OR: 27,0 ( $p= 0,001$ ).

**Conclusões:** Nível elevado de CEAlp é fator de risco para mortalidade, recorrência peritoneal, recidiva tumoral e progressão da doença podendo ser utilizado como fator preditivo de risco e auxiliar na definição de tratamento cirúrgico e adjuvante em pacientes com câncer gástrico.

## Introdução

O câncer gástrico é o quarto câncer mais comum, e o segundo responsável por mortalidade devido a câncer, no mundo.<sup>1</sup> Embora a morbidade e a mortalidade da ressecção cirúrgica do câncer gástrico tenham diminuído nos últimos 40 anos, a sobrevida em 5 anos dos pacientes em que foi realizada ressecção curativa permanece menor que 30%, em séries ocidentais.<sup>2</sup>

A recorrência peritoneal é a forma mais freqüente de recidiva<sup>3,4</sup> e a causa mais comum de morte em pacientes com câncer gástrico, em algumas séries.<sup>5,6</sup> Quando há envolvimento da serosa, 50 % dos pacientes desenvolvem recorrência peritoneal mesmo após ressecção curativa.<sup>7,8</sup>

A citologia no lavado peritoneal é um método de fácil execução e que prediz sobrevida em pacientes com carcinomas gastrointestinais, sendo um fator de risco bem conhecido para recorrência peritoneal.<sup>9</sup>

A sensibilidade da citologia no lavado peritoneal, nos diferentes estudos, é relativamente baixa, entre 22% a 30% nos casos de câncer gástrico envolvendo a serosa.<sup>7,10-13</sup>

Até 50% dos pacientes com citologia peritoneal negativa desenvolverão recorrência peritoneal e até 20% dos pacientes com doença peritoneal macroscópica terão citologia negativa.<sup>4</sup>

Devido à baixa sensibilidade da citologia convencional na detecção de células neoplásicas, outras técnicas envolvendo a pesquisa de antígenos produzidos por células neoplásicas têm sido estudadas para tentar aumentar a sensibilidade do lavado peritoneal.

Os níveis do antígeno carcinoembriônico no lavado peritoneal (CEAlp) vêm sendo demonstrados como indicadores de mortalidade pós-operatória em pacientes com câncer gástrico invadindo a serosa, mesmo naqueles sem evidência de carcinomatose peritoneal visível no momento da cirurgia.<sup>3,14,15</sup>

Abe et al encontraram associação positiva dos níveis aumentados de CEAlp com invasão da serosa. Os níveis de CEAlp aumentados foram fator de risco independente para mortalidade relacionada ao câncer gástrico e para recorrência peritoneal neste estudo.<sup>16</sup> Wang et al também mostraram os níveis de CEAlp como fator de risco independente para recorrência peritoneal.<sup>17</sup>

Em outro estudo, apenas os níveis de CEAlp positivos representaram fator prognóstico significativo para mortalidade, com 95% dos pacientes que apresentaram recorrência peritoneal apresentando níveis de CEAlp positivos.<sup>18</sup>

Apesar de ser estudado através de técnicas diferentes, fica evidente que os níveis do CEA no lavado peritoneal apresentam um papel importante no prognóstico dos pacientes com câncer gástrico, independente do mecanismo de sua existência.

Devido à alta prevalência do câncer gástrico no nosso meio, e a possibilidade de encontrar outros fatores prognósticos que possam interferir no tratamento e na sobrevida dos indivíduos com a doença, os níveis peritoneais do CEA foram mensurados, usando ensaio imunológico, correlacionando-os com a citologia e estadiamento, observando-se a influência sobre a mortalidade em 6 meses, recidiva tumoral total, recorrência peritoneal e a sobrevida pós operatória dos indivíduos com câncer gástrico.

## **Pacientes e Metodologia**

Amostra de 30 pacientes com câncer gástrico, 22 homens e 8 mulheres, submetidos à cirurgia para ressecção do tumor, independente do estadiamento tumoral, em equipes de cirurgia geral, no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Foram incluídos pacientes com câncer gástrico submetidos à ressecção cirúrgica primária do tumor nos quais tenha sido realizado o lavado peritoneal. Foram avaliados apenas os pacientes com adenocarcinoma, o qual a corresponde a 95% dos cânceres gástricos.

Foram excluídos os pacientes operados na urgência sem que houvesse tempo de se fazer o diagnóstico ou, pelo menos, ter alta suspeita clínica para a realização do lavado peritoneal durante a cirurgia; com presença de neoplasia com outro sítio primário no trato digestivo comprovado, concomitantemente; ou com metástase gástrica de outra neoplasia; ou cirurgia de ressecção da recidiva tumoral.

No dia da cirurgia, logo após a laparotomia, foram introduzidos 200 ml de solução fisiológica no espaço reto- vaginal ou no espaço reto- vesical. Logo após a mistura manual do líquido, foram aspirados 20 ml para estudos da citologia convencional, e 20 ml para a medida dos níveis peritoneais de CEA, por radioimunoensaio, e das proteínas totais. Os níveis de CEA foram mensurados em nanograma por grama de proteína. Níveis de CEA  $\geq 210$  ng/g foram considerados aumentados ou positivos, conforme ponto de corte descrito em estudo prévio.

Informações epidemiológicas, estadiamento pré- e pós-operatório, sinais e sintomas, comorbidades, tratamentos realizados, evolução da doença e resposta ao tratamento foram investigadas. Os pacientes foram acompanhados durante toda a internação hospitalar e nos retornos de ambulatório para seguimento.

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética do hospital e os participantes assinaram um termo de consentimento informado.

### **Análise Estatística**

As variáveis quantitativas foram categorizadas, sendo este um estudo com uso basicamente de variáveis qualitativas, utilizando-se o teste de Qui-Quadrado para testar-se a possível associação entre as variáveis. Para as variáveis identificadas como fator de risco na análise uni-variada foi realizada análise multivariada, com regressão logística.

A sobrevida foi determinada pelas curvas de Kaplan-Meier e a significância pelo Log Rank. Foi calculado um tamanho de amostra de 60 indivíduos com câncer gástrico, considerando-se uma sobrevida média de 30% em 6 meses nos indivíduos com CEA<sub>p</sub> positivo, que é 10% menor que a sobrevida média encontrada na literatura. Foi considerado significativo um intervalo de confiança de 95% e um poder estatístico de 80%.

## Resultados

Entre setembro de 2003 e março de 2006, foram avaliados 30 pacientes com adenocarcinoma gástrico, 22 homens e 8 mulheres com mediana de idade de 66 anos (42 a 97 anos). Os pacientes foram seguidos até julho de 2007 ou até o óbito, com tempo médio de seguimento de 17,43 meses (0-46 meses).

As características tumorais estão descritas na Tabela 1. Metástases à distância foram encontradas em 23,3% dos pacientes, com mortalidade de 57% destes, antes da alta hospitalar. O CEA no lavado peritoneal apresentou níveis entre 25 ng/g até 21200ng/g, com mediana de 157,5 ng/g. Níveis de CEAlp  $\geq$  210ng/g foram encontrados em 33,33 % dos pacientes.

**Tabela 1: Características tumorais de 30 pacientes com câncer gástrico**

Características	Número (porcentagem)
Invasão da serosa (T3 ouT4)	25 (83,3)
Envolvimento linfonodal (N1-3)	20 (66,7)
Metástase à distância (M1)	7 (23,3)
Estadiamento Clínico IV	12 (40)
Citologia positiva	2 (6,7)
CEAlp positivo	10 (33,33)

Durante o seguimento, houve recidiva em 37,6% dos pacientes, sendo que em 63,6% destes a recorrência peritoneal foi a primeira manifestação de

recidiva. Houve 46,7% de recidiva ou progressão da doença. A recidiva em 6 meses foi de 23,3%. (Tabela 2)

**Tabela 2: Recidiva nos Pacientes com Câncer Gástrico**

<b>Recidiva</b>	<b>Número (porcentagem)</b>
<b>Recidiva em 6 meses</b>	7 (23,3)
<b>Recidiva total</b>	11 (36,7)
<b>Recorrência peritoneal</b>	7 (23,3)
<b>Recidiva ou progressão da doença</b>	14 (46,7)

Os fatores relacionados aos níveis de CEAlp positivos foram estadiamento T4 ( $p= 0,015$ ), envolvimento linfonodal ( $p= 0,006$ ), citologia positiva ( $p= 0,038$ ) e EC IV ( $p= 0,002$ ). (Tabela 3)

**Tabela 3: Fatores relacionados aos níveis de CEAlp aumentados**

<b>Fatores</b>	<b>Significância</b>
<b>Citologia positiva</b>	$p= 0,038$
<b>Envolvimento linfonodal</b>	$p= 0,006$
<b>Estadiamento T4</b>	$p= 0,015$
<b>Estadiamento Clínico IV</b>	$p= 0,002$



Os níveis de CEAlp positivos foram o único fator de risco identificado para recorrência peritoneal, OR: 9 (1,325 – 61,138)IC 95%, p= 0,015.

Níveis de CEAlp positivos, envolvimento linfonodal, EC IV, estadiamento T4, metástase à distância, doença residual, não realização de linfadenectomia estendida e não realização de tratamento adjuvante foram fatores de risco para recidiva ou progressão da doença. Os níveis de CEAlp  $\geq$  210 ng/g foram o único fator de risco independente para recidiva ou progressão da doença. (Tabela 4)

**Tabela 4: Fatores relacionados a recidiva ou progressão da doença**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>CEAlp</b>	OR: 27 (2,705 – 269,460)IC 95%	OR: 38,206 (1,075 – 1358,419)IC 95%
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 16,714 (1,742 – 160,350)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	OR: 11,25 (1,146 – 110,461)IC 95%	NS*
<b>Metástases à distância</b>	OR: 11,25 (1,146 – 110,461)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	OR: 17,5 (2,667 – 114,846)IC 95%	NS*
<b>Doença residual</b>	RR: 1,4 (1,005 – 1,950)IC 95%	NS*
<b>Não realização de linfadenectomia estendida</b>	OR: 5,4 (1,120 – 26,044)IC 95%	NS*
<b>Não realização de tratamento adjuvante</b>	OR: 6 (1,003 – 35,908)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

A mortalidade em 6 meses foi de 30%. Os fatores relacionados com a mortalidade em 6 meses foram CEAlp positivo, doença residual e não realização de tratamento adjuvante. (Tabela 5)

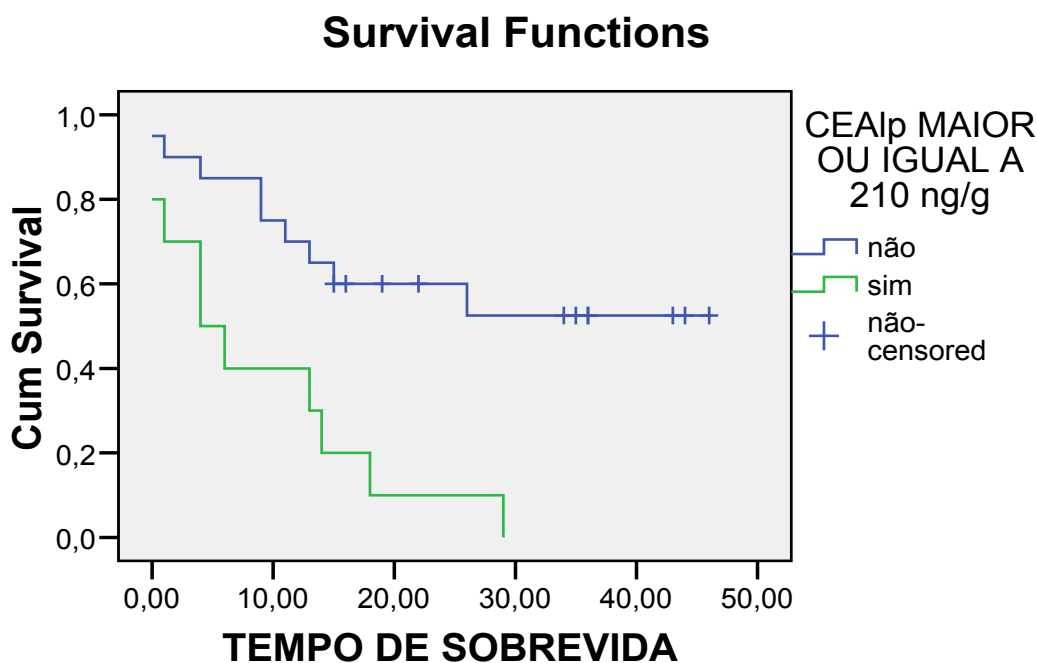
**Tabela 5: Fatores relacionados a mortalidade em 6 meses**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
CEA <sub>lp</sub>	OR: 8,5 (1,458 – 49,539)IC 95%	NS*
Doença residual	RR: 1,8 (1,003 – 3,229)IC 95%	NS*
Não realização de tratamento adjuvante	RR: 1,818 (1,223 – 2,703)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

Houve 36,7% de sobrevida geral, que foi significativamente inferior nos pacientes com CEA<sub>lp</sub> positivo. (Figura 1)

**Figura 1: Fluxograma de idade dos 30 pacientes com câncer gástrico**



p= 0,002  
Log-Rank (Mantel-Cox)

Os fatores relacionados à mortalidade total foram níveis de CEAlp positivos, não realização de linfadenectomia estendida, metástases à distância, envolvimento linfonodal, estadiamento T4, EC IV e não realização de tratamento adjuvante. (Tabela 6)

**Tabela 6: Fatores relacionados a mortalidade**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>CEAlp</b>	RR: 2,111 (1,314 – 3,391)IC 95%	NS*
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 9,333 (1,637 – 53,208)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	RR: 1,583 (1,123 – 2,232)IC 95%	NS*
<b>Metástases à distância</b>	RR: 1,583 (1,123 – 2,232)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	RR: 2,714 (1,507 – 4,890)IC 95%	NS*
<b>Linfadenectomia estendida<sup>†</sup></b>	OR: 6,188 (1,041 – 36,779)IC 95%	NS*
<b>Tratamento adjuvante<sup>†</sup></b>	OR: 22,667 (3,140 – 163,629)IC 95%	NS*

<sup>†</sup>Não realização.

\*Não significativo.

Os fatores relacionados à mortalidade durante o seguimento devido a doença foram níveis de CEAlp positivos, envolvimento linfonodal, estadiamento T4 e EC IV. (Tabela 7)

**Tabela 7: Fatores relacionados à mortalidade pela doença durante o seguimento**

Fatores	Análise univariada	Regressão logística
<b>CEA<sub>Ip</sub></b>	OR: 12 (1,885 – 76,376)IC 95%	NS*
<b>Envolvimento linfonodal</b>	OR: 13,5 (1,421 – 128,258)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento T4</b>	OR: 13,714 (1,381 – 136,212)IC 95%	NS*
<b>Estadiamento clínico IV</b>	OR: 10,5 (1,885 – 58,359)IC 95%	NS*

\*Não significativo.

### Discussão

A relevância deste estudo é justamente pela necessidade de se identificar indivíduos com fatores prognósticos desfavoráveis, passíveis de abordagem terapêutica adjuvante mais adequada. No presente estudo, confirmou-se resultados já encontrados em outros trabalhos, mostrando que nível elevado de CEA<sub>Ip</sub> é fator de risco para recorrência peritoneal<sup>16,17</sup> e mortalidade<sup>14-16,18</sup>, em pacientes com câncer gástrico ressecado. Todavia, este é o primeiro estudo ocidental que confirma esses resultados, provavelmente por ter-se utilizado níveis similares de ponto de corte para o CEA<sub>Ip</sub> e técnica de medição semelhante.

Apesar de alguns autores não encontrarem associação entre níveis peritoneais do CEA e recorrência peritoneal ou sobrevida, o lavado peritoneal realizado por aqueles autores foi de pelo menos 600 ml de solução fisiológica sem a devida correção para os níveis de proteínas, o que torna difícil a

comparação com este estudo ou com os outros que também utilizaram níveis de CEAlp em relação ao níveis de proteínas.<sup>3,14-19</sup>

Encontrou-se níveis de CEAlp positivos em porcentagem maior neste estudo do aquela encontrada nos estudos que utilizaram ponto de corte semelhante<sup>16,17</sup>, provavelmente por se ter uma amostra maior de pacientes com estágio tumoral mais avançado. Isto corrobora o fato de que há outros fatores prognósticos significativos importantes para a tomada de decisão do tipo de tratamento a ser realizado, além dos fatores previamente estabelecidos e aceitos, principalmente entre os pacientes com estadiamento mais avançado.

Os resultados deste estudo não foram estatisticamente significativos para mortalidade na análise multivariada, provavelmente devido ao número de casos nos subgrupos da amostra, insuficiente para permitir a clara diferenciação entre estes.

Mesmo não tendo sido atingida a amostra inicialmente calculada, houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade em 6 meses entre os grupos com e sem níveis de CEAlp positivos, isto ocorreu devido a diferença maior encontrada na mortalidade entre os grupos, com 60% entre os casos com CEAlp  $\geq$  210ng/g e 15% entre os casos com CEAlp  $<$  210ng/g. A diferença esperada na mortalidade em 6 meses foi de 10% entre os grupos, considerando uma sobrevida geral de 40%, baseada na média encontrada na literatura.

Independente do número da amostra, não se pode ignorar a grande diferença da mortalidade entre os pacientes com níveis positivos de CEAlp e os com níveis negativos, 80% comparado com 25% na mortalidade durante o

seguimento devido a doença, e 90% contra 45% na mortalidade total, respectivamente. Nem se pode arbitrariamente atribuir estas diferenças ao fato de haver associação significativa entre invasão transmural (T4), envolvimento linfonodal e EC IV com níveis de CEAlp positivos, pois não se obteve amostra suficiente para diferenciação entre os subgrupos. Deve-se, entretanto, avaliar estes resultados em conjunto com outros da literatura, considerando os níveis de CEAlp como fator de risco importante para recorrência peritoneal e mortalidade.

Possíveis explicações para a recorrência peritoneal seriam a persistência de células neoplásicas viáveis na cavidade abdominal, antes da cirurgia, devido a invasão da parede gástrica, ou a liberação de células neoplásicas pelos vasos linfáticos seccionados durante o procedimento, ou ainda pela disseminação acidental causada pelo próprio ato cirúrgico.<sup>20</sup> A existência de células cancerosas na cavidade peritoneal, produtoras de CEA, e não detectadas pela citologia convencional, poderia explicar a associação dos níveis de CEAlp elevados com recorrência peritoneal.

A hipótese mais aceita para a existência de níveis elevados de CEA no lavado peritoneal é a da produção de CEA por células neoplásicas e em quantidade suficiente para produzir níveis detectáveis.<sup>16</sup> Isto poderia explicar a associação dos níveis peritoneais do CEA com o estadiamento T4 mas não explicaria satisfatoriamente a associação com envolvimento linfonodal. Outro mecanismo especulativo para explicar a existência de CEA na cavidade peritoneal seria a possibilidade de liberação pelo peritônio de CEA sérico em níveis aumentados, devido a produção sistêmica pelas células cancerosas.<sup>16</sup>

Para definir corretamente se a produção de CEA é por células neoplásicas dentro da cavidade peritoneal ou do tumor primário, estudos específicos e de elevada dificuldade técnica seriam necessários. No entanto, deve-se pelo menos considerar a possibilidade de os níveis do CEAIp serem mais sensíveis do que a citologia convencional, seja para detectar células neoplásicas na cavidade peritoneal, seja para determinar risco de recorrência peritoneal.

No presente estudo, a invasão tumoral de órgãos adjacente e a citologia positiva estavam associadas aos níveis de CEAIp aumentados, o que poderia demonstrar associação da invasão da parede com estes níveis, entretanto, outros fatores associados ao CEAIp, como envolvimento linfonodal e EC IV, não são necessariamente relacionados com profundidade de invasão. Também não se observou relação de estadiamento T3 com níveis aumentados de CEAIp. Portanto, não se obteve o embasamento suficiente para se especular sobre os possíveis mecanismos de níveis de CEA elevados na cavidade peritoneal.

A maioria dos pacientes diagnosticados com câncer gástrico e que é submetida ao tratamento cirúrgico, no ocidente, encontra-se em estágios mais avançados da doença e apresenta pior sobrevida, o que bem demonstra a necessidade de utilização de outros fatores prognósticos e de outras abordagens terapêuticas.<sup>21</sup>

Há alguns anos, a dosagem dos níveis de CEAIp surgiu e está se estabelecendo como indicadora de recorrência peritoneal, uma das principais formas de recidiva tumoral.<sup>12,14</sup> No presente estudo, nível de CEAIp

aumentado foi fator isolado e significativamente preditivo para o desenvolvimento de recorrência peritoneal, assim como foi o único fator de risco para recidiva ou progressão da doença na análise multivariada.

O lavado peritoneal é realizado no início da cirurgia, antes da manipulação do tumor, os resultados dos níveis de CEA<sub>p</sub> podem estar disponíveis entre 1 a 3 horas dependendo do método utilizado, o que pode facilitar a tomada de decisão sobre a abordagem terapêutica.

A continuidade destes estudos provavelmente irá progredir para a utilização de terapias desenvolvidas especificamente para evitar a recorrência peritoneal (ex.: quimioterapia transoperatória) naqueles indivíduos mais suscetíveis a este tipo de recorrência, como no caso de pacientes com níveis de elevados CEA<sub>p</sub>.

Enquanto novas terapias não estão completamente estabelecidas, os níveis de CEA<sub>p</sub> podem ser utilizados na tomada de decisão em realizar ou não linfadenectomia estendida ou na realização de quimioterapia ou radioterapia adjuvantes.



## **Conclusões**

Níveis elevados de CEA no lavado peritoneal estão significativamente associados a uma mortalidade aumentada nos 6 meses pós-operatórios e relacionam-se diretamente com a citologia positiva, envolvimento linfonodal, invasão em órgãos adjacentes e Estadiamento Clínico IV.

Estes níveis elevados também estão significativamente associados à mortalidade geral e mortalidade devido à doença bem como fator de risco independente para recidiva tumoral ou progressão da doença, sendo que esta elevação do nível de CEA no lavado peritoneal foi o único fator significativamente associado à recorrência peritoneal.

Deste modo, os resultados do presente trabalho sugerem que a utilização da dosagem do nível de CEA no lavado peritoneal como fator preditivo de pior prognóstico é fidedigna e pode ser utilizada para melhor definir conduta terapêutica.

## **Bibliografia:**

- 1- [www.inca.gov.br/estimativa/2008](http://www.inca.gov.br/estimativa/2008) página consultada em 25/03/2008.
- 2- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
- 3- Tsutsumi S, Asao T, Shimura T, Mochiki E, Kato R, Kuwano H. A novel rapid colorimetric assay of carcinoembryonic antigen levels in the abdominal cavity to detect peritoneal micrometastasis during gastric cancer surgery. *Cancer Lett* 2000; 149: 1-5.
- 4- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-242.
- 5- Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
- 6- Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui T, et al. Prospective staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12<sup>th</sup> edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 476-480.
- 7- Moriguchi M, Maehara Y, Korenga D, et al. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol*. 1992; 1: 341-346.

- 8- Broll R, Duchrow M et al. Prognostic significance of free gastrointestinal tumor cells in peritoneal lavage detected by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001 Mar; 285-292.
- 9- Bonenkamp JJ, Sogun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
- 10-Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262.
- 11-Wu CC, Chen JT, Chang MC, et al. Optimal surgical strategy for potentially curative serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 611-617.
- 12-Abe S, Yoshimura H, Tabata H, et al. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome. *J Surg Oncol* 1995; 59: 226-229.
- 13- Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, et al. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 103-117.
- 14-Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Yazawa Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as prognostic guide. *Cancer Lett* 1989; 47: 79-81.
- 15- Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagomachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-47.

- 16-Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Apr; 181(4): 356-361.
- 17-Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, et al. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005; 223: 129-135.
- 18-Li JK, Zheng M, Miao CW, Zhang JH, Ding GH, Wu WS. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7374-7377.
- 19-Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA 72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com cancer gástrico. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 17-21.
- 20-Roviello F, Marelli D, Manzoni G, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119.
- 21-Ajani JA. Can we understand the clinical biology of gastric cancer and exploit it? May be, but It is a Challenge! *Ann Surg Oncol* 2007;14(12): 3290-3292.

## **Manuscript**

### **Prognostic value of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal lavage in patients with gastric cancer**

Authors: Letícia Biscaino Alves, MD; Maria Teresa Tsukazan, BSc; Ana Elisa Serafim, MD; Plínio Carlos Baú, MD; Luis Fernando Moreira, MD.

This work was developed in The Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Faculty of Medicine, Post-Graduate Program of Surgery, Southern Surgical Oncology Group and São Lucas University Hospital of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul.

Address for correspondence: Luis F. Moreira, MD; Programa de Pós-Graduação de Cirurgia. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Rua Ramiro Barcelos 2340 - 2º andar. Cep 90035-003- Porto Alegre, RS, Brazil.

Tel: (+55 51)33337933/ Fax: (+55 51)3331-7143

e-mail: [bruce@cpovo.net](mailto:bruce@cpovo.net)

Key words: carcinoembryonic antigen (CEA), peritoneal lavage, gastric cancer, prognosis, peritoneal recurrence, mortality, survival.

## Abstract

**Background:** Despite controversies over the method used for assessment, carcinoembryonic antigen level in peritoneal lavage (*p/CEA*) has been showing to be a relevant prognostic factor in gastric cancer.

**Aim:** To determine *p/CEA* level in gastric cancer patients and to identify any association between *p/CEA* with mortality, peritoneal recurrence, tumor relapse or other prognostic factors.

**Patients and Methods:** It was studied 30 patients (22 men, 8 women; median age 66 yrs) with resectable gastric cancer (mainly stage III and IV). CEA peritoneal levels were detected at operation by immunocytochemical method and a level over 210ng/g of protein was considered as positive.

**Results:** It was detected 10 positive cases (33.3%) of *p/CEA* levels. These levels were associated with mortality, RR: 2.1 ( $p= 0.018$ ); peritoneal recurrence, OR: 9.0 ( $p= 0.015$ ); and relapse or gastric cancer progression, OR: 27.0 ( $p= 0.001$ ). Overall mortality was 63% and those cases with elevated *p/CEA* levels had significant higher mortality (100% vs. 45%), higher overall relapse or gastric cancer progression (90% vs. 25%) and higher peritoneal recurrence (50% vs. 10%).

**Conclusion:** This study, demonstrated that increased levels of *p/CEA* fairly predicts mortality, peritoneal recurrence, tumor relapse or cancer progression and should be used as a predictive factor helping to decide on surgical approach as well as adjuvant therapy in patients with gastric cancer.

## Introduction

Gastric cancer is the fourth most common and the second most lethal tumour in the world<sup>1</sup>. Although morbidity and mortality due to resection of gastric cancer has been decreasing in the past 40 years, 5-year survival is still as low as 30%, in western countries<sup>2</sup>.

Peritoneal recurrence is the most frequent type of recurrence<sup>4</sup> and is the most common cause of death among gastric cancer patients<sup>5,6</sup>. When the gastric wall is involved (serosa invasion), about half of the patients will develop peritoneal recurrence, even after a curative procedure<sup>7, 8</sup>.

Cytological assessment of a peritoneal washing can be easily performed and indicates poor survival in gastrointestinal carcinomas and peritoneal seeding is a known cause of recurrence<sup>9</sup>.

However, sensitivity of peritoneal cytology is still relative poor, accounting for 22% to 30% in gastric cancer with serosa involvement<sup>7,10-13</sup>; and up to 50% of patients with negative cytology will develop peritoneal recurrence, and up to 20% of patients with gross peritoneal involvement presents with negative cytology<sup>4</sup>. Due to this poor sensitivity of the standard cytological assessment, other techniques for assessing neoplastic cells that produce antigens were studied in order to increase accuracy with this method<sup>3,8</sup>.

Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal lavage (pCEA) has demonstrated to predict postoperative mortality when involvement of the serosa in gastric cancer is established, even in the absence of detectable carcinomatosis during the procedure<sup>3,14,15</sup>.

Abe et al. found a positive association between increased pCEA and serosa invasion. Also, elevated pCEA levels were found to be independent predictors of peritoneal recurrence and mortality due to gastric cancer<sup>16</sup>. Wang et al. showed the same results for peritoneal recurrence<sup>17</sup> and in another study, only pCEA level was a significant predictor for mortality, where 95% patients with peritoneal recurrence showed positive pCEA levels<sup>18</sup>.

Despite of the method used for assessment, pCEA levels are important to predict prognosis in gastric cancer patients. Due to our increased prevalence of patients with gastric cancer and the attempt to seek other prognostic factors that could affect on treatment and survival, measuring of CEA level on peritoneal lavage and its relation with 6-month mortality, peritoneal recurrence and overall survival was determined in a consecutive series of gastric cancer patients.

### **Patients and methods**

Patients with adenocarcinoma of the stomach submitted to tumour resection, independently of stage, in a general surgical unit at the São Lucas University Hospital - Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil were included in the study. Patients with stomach tumours who underwent emergency resection and those with another synchronous gastrointestinal tract tumour or tumour recurrence were excluded.

At laparotomy, 200ml of saline solution was introduced into the Douglas' or rectovesical pouch and after manually shaken; 20 ml of the wash was submitted to routine cytological and another 20 ml to total protein and CEA level



assessments. The pCEA levels were determined by radioimmunoassay using a CEA kit (Biochem. Co., Palo Alto, CA, USA) and were expressed as ng/g of protein. Levels of pCEA  $\geq$  210ng/g of protein were considered as positive.

Epidemiologic data, tumour stage, morbidity, mortality, therapeutic approaches, follow-ups and treatment responses were recorded. All patients were followed up till the end of the study or death, and written informed consent was obtained from all subjects. All statistical analyses were performed using the SPSS statistical package. The  $\chi^2$  test was used to analyse association among variables. Logistic regression was used to assess significant variables in a multivariate analysis set. Survival rates were calculated by Kaplan-Meier method and statistical difference was determined by Log Rank test. A 95% confidence interval was considered as significant for a statistical power of 80%.

The sample size was calculated as 60 gastric cancer cases, considering a mean survival rate of 30% in patients with positive pCEA, which was 10% smaller than the average overall survival in current literature for a 6-month period.

## **Results**

From September, 2003 through March, 2006, 30 patients with gastric cancer were evaluated, 22 men and 8 women, with a median age of 66 (range=42 to 97) years. Patients were followed up till July, 2007 or till death, with a mean follow-up of 17 (ranging 1-46) months.

Tumour characteristics are shown in Table 1. Overall, pIcea levels ranged from 25ng/g to 212pg/g; with a median value of 157ng/g. Positive peritoneal levels were demonstrated in 10 (33%) cases. Distant metastases were found in seven (23%) patients that had an in-hospital mortality of 57%.

**Table 1. Tumour characteristics in patients with gastric cancer**

<b>Features</b>	<b>Number (percent)</b>
<b>Serosa invasion (T3 ouT4)</b>	25 (83.3)
<b>Lymph node involvement (N1-3)</b>	20 (66.7)
<b>Distant metastasis (M1)</b>	7 (23.3)
<b>Clinical stage IV</b>	12 (40.0)
<b>Positive cytology</b>	2 (6.7)
<b>Positive pIcea*</b>	10 (33.3)

\*pIcea, CEA in the peritoneal lavage.

During follow-up, 11 (37.6%) patients had recurrence, and In 7 (63.6%) of them, the peritoneum was the most frequent site of recurrence. The recurrence rate within the first 6 months was 23%. (Data shows in Table 2). The prognostic factors related to positive pIcea are shown in Table 3.

**Table 2. Patterns of recurrence**

<b>Recurrence</b>	<b>Number (percent)</b>
<b>Overall recurrence</b>	11 (36.7)
<b>Recurrence within 6 months</b>	7 (23.3)
<b>Peritoneal recurrence</b>	7 (23.3)
<b>Disease progression</b>	14 (46.7)

**Table 3. Prognostic factors related to positive pCEA\***

<b>Factors</b>	<b>P value</b>
<b>Positive cytology</b>	0.038
<b>Lymph node involvement</b>	0.006
<b>T4 tumour</b>	0.015
<b>Clinical stage IV</b>	0.002

\* CEA in the peritoneal lavage.

T4 tumours, lymph node involvement, clinical stage IV, distant metastases, residual disease, non-extended lymph node dissection, no adjuvant treatment and positive pCEA levels were all related to tumour recurrence or disease progression, but only the pCEA level was independently associated to and was the only risk factor associated to peritoneal recurrence

(OR: 9.0; 1.325 – 61.138; 95%CI; p= 0.015) as well. These results are shown in Table 4.

**Table 4. Risk factors related to recurrence or disease progression**

<b>Factors</b>	<b>bivariate analysis (95%CI)*</b>	<b>Logistic regression (95%CI)</b>
<b>pICEA<sup>†</sup></b>	OR: 27.0 (2.70 – 269.46) <sup>‡</sup>	OR: 38.21 (1.07 – 1358.42)
<b>Lymph node involvement</b>	OR: 16.7 (1.74 – 160.35)	NS <sup>§</sup>
<b>T4 tumours</b>	OR: 11.2 (1.15 – 110.46)	NS
<b>Distant metastases</b>	OR: 11.2 (1.15 – 110.46)	NS
<b>Clinical stage IV</b>	OR: 17.5 (2.67 – 114.85)	NS
<b>Residual disease</b>	RR: 1.4 (1.00 – 1.95) <sup>¶</sup>	NS
<b>Non-extended lymph node dissection</b>	OR: 5.4 (1.12 – 26.04)	NS
<b>No adjuvant therapy</b>	OR: 6.0 (1.00 – 35.91)	NS

\*Confidence interval; <sup>†</sup>CEA in the peritoneal lavage; <sup>‡</sup>Odds ratio; <sup>§</sup>Not significant; <sup>¶</sup>Relative risk.

The 6-month mortality rate was 30% and well correlated with positive pICEA levels, residual disease and lack of adjuvant therapy (Table 5).

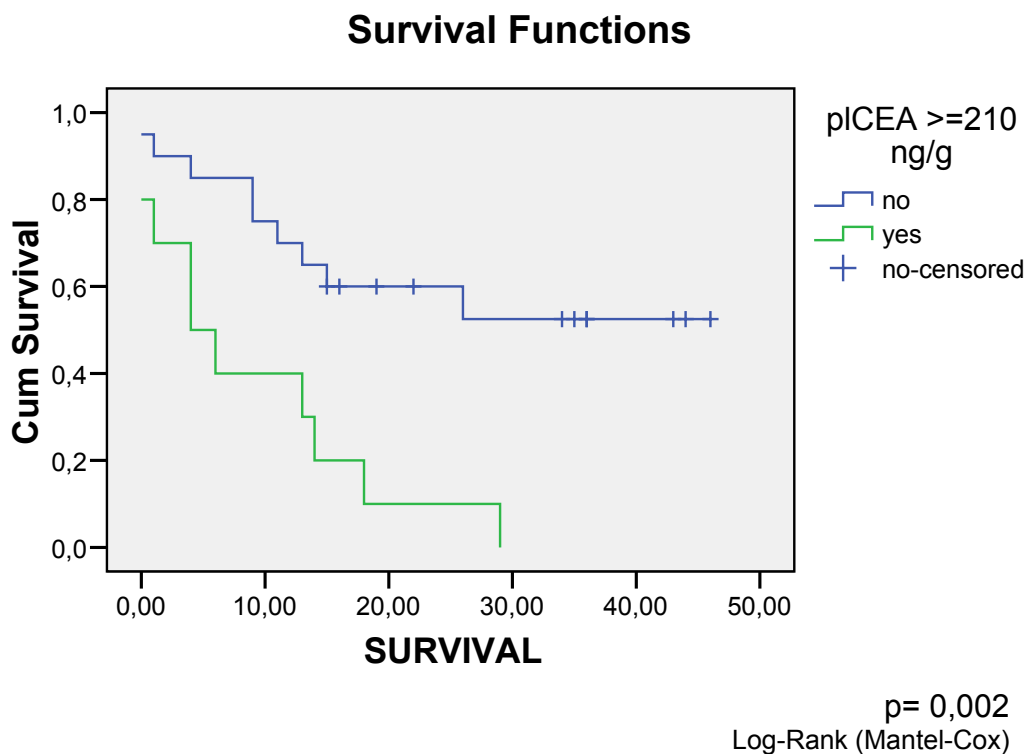
The overall survival was 37% and was significantly lower in patients with positive pICEA levels (Figure 1). These positive pICEA levels, T4 tumour, lymph node involvement, clinical stage IV (distant metastases), non-extended lymph node dissection and no adjuvant therapy were correlated with overall mortality (Table 6). Considering disease-related mortality during follow-up, positive pICEA levels, lymph node involvement, T4 tumours and stage IV disease were the related factors (Table 7).

**Table 5. Six-month mortality and related factors**

Factors	bivariate analysis (95% CI)*	Logistic regression (95% CI)
pICEA <sup>†</sup>	OR: 8.50 (1.46 – 49.54) <sup>‡</sup>	NS <sup>§</sup>
Residual disease	RR: 1.80 (1.00 – 3.23) <sup>¶</sup>	NS
No adjuvant therapy	RR: 1.82 (1.22 – 2.70)	NS

\*Confidence interval; <sup>†</sup> CEA in the peritoneal lavage; <sup>‡</sup>Odds ratio; <sup>§</sup>Not significant; <sup>¶</sup>Relative risk.

**Figure 1. Kaplan-Meier curves according to pICEA level.**



**Table 6. Overall mortality and related factors**

<b>Factors</b>	<b>bivariate analysis (95% CI)*</b>	<b>Logistic regression (95% CI)</b>
<b>pCEA<sup>†</sup></b>	RR: 2.11 (1.31 – 3.39) <sup>‡</sup>	NS <sup>§</sup>
<b>Lymph node involvement</b>	OR: 9.33 (1.64 – 53.21) <sup>¶</sup>	NS
<b>T4 tumours</b>	RR: 1.58 (1.12 – 2.23)	NS
<b>Distant metastases</b>	RR: 1.58 (1.12 – 2.23)	NS
<b>Clinical stage IV</b>	RR: 2.71 (1.51 – 4.89)	NS
<b>Non-extended lymph node dissection</b>	OR: 6.19 (1.04 – 36.78)	NS
<b>No adjuvant treatment</b>	OR: 22.67 (3.14 – 163.63)	NS

\*Confidence interval; <sup>†</sup>CEA in the peritoneal lavage; <sup>‡</sup> relative risk; <sup>§</sup>Not significant; <sup>¶</sup>Odds ratio..

**Table 7. Disease-related mortality and risk factors**

<b>Factors</b>	<b>bivariate analysis (95%CI)*</b>	<b>Logistic regression (95%CI)</b>
<b>pCEA<sup>†</sup></b>	OR: 12.0 (1.88 – 76.37) <sup>‡</sup>	NS <sup>§</sup>
<b>Lymph node involvement</b>	OR: 13.5 (1.42 – 128.26)	NS
<b>T4 tumours</b>	OR: 13.7 (1.38 – 136.21)	NS
<b>Clinical stage IV</b>	OR: 10.5 (1.88 – 58.36)	NS

\*Confidence interval; <sup>†</sup>CEA in the peritoneal lavage; <sup>‡</sup>Odds ratio; <sup>§</sup>Not significant.

## Discussion

The main issue of this study is related to the current need of finding out, among gastric cancer patients, those ones with unfavourable prognostic factors in order to provide them with a more appropriate adjuvant therapy.

The results of this study are similar to previous studies, showing a positive association between elevated pCEA levels, tumour recurrence<sup>16,17</sup> and mortality<sup>14-16,18</sup> in patients who underwent curative resection. Up to date, to our knowledge, this is the first western study to confirm those results, and this may be due to the fact that we have applied the same methods as used by eastern countries.

Some authors have demonstrated lack of relation between pCEA levels and peritoneal recurrence or survival, but the peritoneal wash technique used in those studies took at least 600 ml of saline solution without correcting this volume to the protein level, making difficult comparisons to other authors' findings and ours as well, since pCEA levels were balanced to the protein content<sup>3,14-19</sup>.

Positive pCEA levels were also found in a higher percentage of cases as compared to other studies using a similar cut-off level<sup>16,17</sup>, probably because our series had more advanced stage cases. This supports the fact that important prognostic factors other than those already well-established, might be crucial to define treatment choices to be offered, especially to those patients with advanced tumours.

In the multivariate analyses the results of this study did not show any statistical significance regarding mortality. This may be due to the small number

of the sample that did not allow analyses among sub-groups. Nevertheless, even without reaching the calculated sample size during the period of study, mortality was statistically higher in the first 6 months of follow-up, because of the greater difference found of a death rate of 60% against 15% between groups with positive and negative pCEA, respectively.

Independently of the sample size, overall and disease-related mortality were statistically significant 100% vs. 45% and 80% vs. 25% in patients with or without increased pCEA levels, respectively. Despite that, these differences cannot be randomly considered to the fact that T4/LN+ or stage IV cases have positive pCEA levels, since the sample was small to clearly distinguish among these subgroups. However, these results are consistent with others in the current literature demonstrating pCEA level as an important risk factor to peritoneal seeding, recurrence and mortality.

Among possible causes for peritoneal recurrence, viable tumour cells exposed into the abdominal cavity due to gastric wall invasion, tumour cells spilled out from lymphatic channels cut off during operation or dissemination caused by manipulation of the stomach during the surgical procedure itself should be considered<sup>20</sup>. The presence of cancer cells in the peritoneal cavity that produce CEA but are not detected by conventional cytology could explain the relation between positive pCEA levels and peritoneal recurrence.

The most reasonable explanation for the increased CEA levels in peritoneal wash is that tumour cells produce enough amount of CEA to be detected<sup>16</sup>. This finding may explain the correlation between CEA peritoneal levels and T4 cases, but not the association with lymph node involvement,



which should be regarded as to lymphatic channel spread and lymph node trapping pathway. Moreover, release of CEA in the peritoneal cavity from blood containing elevated levels of CEA should be also considered as a mechanism allowing CEA to be detected at the peritoneal site. More detailed and accurate studies are necessary to better define whether CEA levels are produced by tumour cells into the peritoneal cavity or by the primary tumour<sup>16</sup>. Even though, CEA level assessment by peritoneal washing seems to be more sensitive than conventional cytology to help determining patients at risk for peritoneal recurrence and therefore this assessment should be considered as a routine tool.

In this study, tumour invasion to other organs and positive cytology were associated to increased peritoneal levels of CEA, a finding that could be directly correlate to wall invasion, besides, other factors associated to pCEA, such as lymph node involvement and stage IV cases may not be necessarily related to depth of invasion. Moreover, no relation between T3 cases and positive CEA levels was demonstrated, and therefore, the mechanisms involved in this increase into the peritoneal cavity cannot be properly defined.

The majority of patients with gastric tumours undergoing surgical resection in western countries are usually diagnosed at advanced stages and for this reason worse survival rates should be expected<sup>21</sup>, which further supports the need to search for other reliable predictive prognostic factors such as the peritoneal washing CEA level as well as new therapeutic regimens should be offered to those patients at higher risk<sup>12-14, 21</sup>.

Peritoneal wash levels of CEA were revealed some years ago, and have been used as indicators for peritoneal seeding, one of the most common types of gastric tumour recurrence<sup>12,14</sup>. In this study, positive pCEA level was the only statistically significant prognostic factor for an increased risk to develop peritoneal recurrence, as well as was the single risk factor for recurrence or disease progression in multivariate analyses.

Additionally, the peritoneal wash is carried out at the onset of the surgical procedure, before any organ or tumour handling and the result can be available within 1 to 3 hours depending on the method used, which can help to decide about combining therapeutic options that may affect surgical plan.

While new therapeutic approaches or new regimens have not yet been clearly established, pCEA levels may allow deciding if extended lymph node dissection or postoperative adjuvant therapy should or should not be performed in cytology negative patients. Further studies shall probably consider the use of new therapeutic approaches especially developed to avoid peritoneal recurrence (such as intraoperative chemotherapy) in patients at risk for peritoneal seeding as those with positive pCEA levels.

## References:

- 1- [www.inca.gov.br/estimativa/2008](http://www.inca.gov.br/estimativa/2008) researched page in 25/03/2008.
- 2- Wanebo HJ, Kennedy BJ, Chmiel J, Steele G Jr, Winchester D, Osteen R. Cancer of the stomach: a patient care study by the American College of Surgeons. *Ann Surg* 1993; 218: 583-592.
- 3- Tsutsumi S, Asao T, Shimura T, Mochiki E, Kato R, Kuwano H. A novel rapid colorimetric assay of carcinoembryonic antigen levels in the abdominal cavity to detect peritoneal micrometastasis during gastric cancer surgery. *Cancer Lett* 2000; 149: 1-5.
- 4- Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS. Recurrence following curative resection for gastric carcinoma. *Br J Surg* 2000; 87: 236-242.
- 5- Nakamura K, Ueyama T, Yao T, Xuan ZX, Ambe K, Adachi Y, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer* 1992; 70: 1030-1037.
- 6- Kodera Y, Yamamura Y, Torii A, Uesaka K, Hirai T, Yasui T, et al. Prospective staging of gastric carcinoma. A comparison between the UICC stage classification and the 12<sup>th</sup> edition of the Japanese General Rules for Gastric Cancer Study. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 476-480.
- 7- Moriguchi M, Maehara Y, Korenga D, et al. Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer. *Surg Oncol*. 1992; 1: 341-346.

- 8- Broll R, Duchrow M et al. Prognostic significance of free gastrointestinal tumor cells in peritoneal lavage detected by immunocytochemistry and polymerase chain reaction. *Langenbeck's Arch Surg*. 2001 Mar; 285-292.
- 9- Bonenkamp JJ, Sogun I, Hermans J, van de Velde CJ. Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washings in patients with gastric cancer. *Br J Surg* 1996; 83: 672-674.
- 10-Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y, et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg* 1999; 178: 256-262.
- 11-Wu CC, Chen JT, Chang MC, et al. Optimal surgical strategy for potentially curative serosa-involved gastric carcinoma with intraperitoneal free cancer cells. *J Am Coll Surg* 1997; 184: 611-617.
- 12-Abe S, Yoshimura H, Tabata H, et al. Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome. *J Surg Oncol* 1995; 59: 226-229.
- 13- Suzuki T, Ochiai T, Hayashi H, et al. Peritoneal lavage cytology findings as prognostic factor for gastric cancer. *Sem Surg Oncol* 1999; 17: 103-117.
- 14-Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Yazawa Y. CEA levels in peritoneal washings from gastric cancer patients as prognostic guide. *Cancer Lett* 1989; 47: 79-81.
- 15- Asao T, Fukuda T, Yazawa S, Nagomachi Y. Carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washings can predict peritoneal recurrence after curative resection of gastric cancer. *Cancer* 1991; 68: 44-47.

- 16-Abe N, Watanabe T, Toda H, Machida H, Suzuki K, Masaki T, et al. Prognostic significance of carcinoembryonic antigen levels in peritoneal washes in patients with gastric cancer. *Am J Surg* 2001 Apr; 181(4): 356-361.
- 17-Wang JY, Lin SR, Lu CY, Chen CC, Wu DC, Chai CY, et al. Gastric cancer cell detection in peritoneal lavage: RT-PCR for carcinoembryonic antigen transcripts versus the combined cytology with peritoneal carcinoembryonic antigen levels. *Cancer Lett* 2005; 223: 129-135.
- 18-Li JK, Zheng M, Miao CW, Zhang JH, Ding GH, Wu WS. Peritoneal lavage cytology and carcinoembryonic antigen determination in predicting peritoneal metastasis and prognosis of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(46): 7374-7377.
- 19-Mandorwski S, Lourenço LG, Forones NM. CA 72-4 e CEA no soro e no lavado peritoneal de doentes com câncer gástrico. *Arq Gastroenterol* 2002; 39(1): 17-21.
- 20-Roviello F, Marelli D, Manzoni G, et al. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003; 90: 1113-1119.
- 21-Ajani JA. Can we understand the clinical biology of gastric cancer and exploit it? May be, but It is a Challenge! *Ann Surg Oncol* 2007;14(12): 3290-3292.