

Níveis séricos pré-operatórios e imunoexpressão tecidual do marcador tumoral CA 242 no carcinoma colorretal: relação com os aspectos anatomopatológicos da neoplasia

Serum level and tissular immunoexpression of the tumor marker CA 242 in colorectal carcinoma: relation to anatomopathological features of neoplasia

Frederico Rezende Ghersel¹, Leandro Luongo de Matos¹, Karina Brunetti¹, Jaques Waisberg^{1,2}

Resumo

Introdução: O conhecimento do comportamento do nível sérico e da imunoexpressão tecidual do marcador CA 242 pode contribuir para o entendimento de seu papel no diagnóstico e prognóstico do carcinoma colorretal. **Objetivo:** Comparar os níveis séricos pré-operatórios e a imunoexpressão tecidual do CA 242 em doentes operados de carcinoma colorretal, relacionando-os com os aspectos anatomopatológicos da neoplasia. **Método:** Vinte e nove doentes com carcinoma colorretal foram operados com intenção curativa. Dezesesseis (55,17%) eram homens e treze (44,83%) mulheres, com média de idade de 69,21 anos. O nível sérico do CA 242 foi determinado pelo método ELISA e a imunoexpressão por imunistoquímica com anticorpo monoclonal anti-CA 242. O nível sérico e a imunoexpressão do CA 242 foram relacionados com variáveis morfológicas. Foram utilizados testes paramétricos e não-paramétricos, fixando-se em 5% o nível para a rejeição da hipótese de nulidade. **Resultados:** A relação entre o nível sérico e a imunoexpressão do CA 242 não apresentou diferença significativa. O nível sérico e a imunoexpressão do CA 242 não apresentaram relação significativa com o tamanho da neoplasia, invasão vascular sanguínea ($p = 0,09$) ou linfática ($p = 0,09$) e com nível de infiltração do carcinoma na parede intestinal. Houve relação significativa ($p = 0,02$) entre o nível sérico de CA 242 e a presença de acometimento linfonodal. **Conclusões:** Não há relação entre a imunoexpressão do CA 242 com o nível sérico do marcador nem com os aspectos anatomopatológicos do carcinoma colorretal. O nível elevado do CA 242 apresentou relação significativa com o comprometimento linfonodal pelo carcinoma colorretal.

Palavras-chave: Antígenos glicosídicos associados a tumores; marcadores biológicos de tumor; imunistoquímica; neoplasias colorretais; prognóstico.

Abstract

Introduction: Understanding the behavior of serum levels and tissular immunoexpression of the tumor marker CA 242 can elucidate its role in the diagnosis and prognosis of colorectal carcinoma. **Objective:** To compare pre-operative sera levels and tissular immunoexpression of CA 242 of operated colorectal carcinoma patients, and to correlate values with anatomopathological features of the neoplasia. **Method:** Twenty-nine patients with colorectal carcinoma underwent curative surgery, comprising sixteen (55.17%) men and thirteen (44.83%) women with mean age of 69.21 years. Serum level of CA 242 was measured using the ELISA method, while immunoexpression was ascertained by immunohistochemical study with anti-CA 242 monoclonal antibody. Serum level and immunoexpression of CA 242 were compared for the anatomopathological variables. Statistical tests performed included parametric and nonparametric tests. Results: No significant difference was seen between serum level and immunoexpression of CA 242. Moreover, serum level and immunoexpression of CA 242 presented no significant correlation with size of colorectal lesion, vascular ($p = 0.09$) or lymphatic ($p = 0.09$) invasion and with extent of carcinoma penetration into the colorectal wall. Significant correlation ($p = 0.02$) was found between sera CA 242 level and lymphnode compromise. Conclusions: No correlation was found between CA 242 immunoexpression and serum levels of the marker or with anatomopathological features of colorectal carcinoma. High CA 242 levels suggested lymphnode invasion by colorectal carcinoma.

Keywords: Antigens, tumor-associated, carbohydrate; tumor markers, biological; immunohistochemistry; colorectal neoplasms; prognosis.

Recebido: 24/11/2008

Revisado: 12/4/2009

Aprovado: 7/8/2009

Trabalho realizado no Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual (São Paulo) e no Laboratório de Patologia da Faculdade de Medicina do ABC (Santo André), Brasil

¹ Disciplina de Cirurgia do Aparelho Digestivo da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC), Santo André (SP), Brasil

² Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual, São Paulo (SP), Brasil

Endereço para correspondência: Frederico Rezende Ghersel – Rua Alcantarilla, 150, ap. 61 – Vila Andrade – CEP 05717-170 – São Paulo (SP) – e-mail: frederico@osite.com.br

Introdução

A identificação de marcador tumoral sensível e específico para diagnóstico precoce do carcinoma colorretal possui grande importância clínica, porém nenhum dos marcadores disponíveis atualmente é suficientemente sensível e específico para esse fim¹.

O CA 242 é marcador tumoral originado no anticorpo monoclonal C 242, obtido após imunização de rato com linhagem de célula do adenocarcinoma colorretal humano denominada COLO 205. No soro, o epítipo CA 242 é coexpresso com o do CA 50 e com o antígeno de Lewis sializado num mesmo complexo macromolecular, porém em diferentes núcleos de proteínas nos antígenos da mucosa¹⁻³.

Uma vantagem do CA 242 é a baixa proporção de níveis elevados do marcador em enfermos com doenças benignas do trato digestório⁴, especialmente em doentes com colestase extra-hepática benigna, que é frequente causa de elevação de níveis de CA 19-9, CA 50 e CEA⁵⁻⁷.

O marcador tumoral CA 242 se mostrou mais sensível no pré-operatório para carcinoma colorretal também em estádios iniciais. Existe baixa correlação entre os níveis séricos de CA 242 e de CEA, e o nível sérico do CA 242 tem se mostrado elevado em doentes com níveis de CEA normal^{8,9}.

Estudos⁹⁻¹¹ mostraram que o CA 242 era o único marcador que fornecia informação prognóstica de doentes com carcinoma colorretal estadiado como Dukes B ou C. Além disso, o nível sérico do CA 242 mostrou-se mais sensível para o carcinoma colorretal do que o do CA 19-9 e do CA 50⁹⁻¹¹.

O nível sérico de CA 242 no pré-operatório é fator prognóstico independente¹² e fornece informações adicionais de prognóstico nos doentes com estadiamento de Dukes B ou C e inclusive, nos enfermos com metástases de carcinoma colorretal^{10,12}. Além disso, os níveis séricos do CA 242 mostraram-se mais sensíveis para o carcinoma colorretal do que os do CA 19-9 e CA 50^{2,8,13,14}.

Carpelan-Holmström *et al.*¹⁵ observaram que o nível sérico do CA 242 aumentou, em média, aproximadamente seis meses e o do CEA, aproximadamente quatro meses antes da recidiva clínica. O nível sérico do CA 242 foi mais sensível para metástase pulmonar (64%) que o CEA (45%).

A correlação pouco expressiva entre os níveis dos marcadores sugere que o CEA e o CA 242 são expressos independentemente, fato que pode sustentar o uso desses marcadores conjuntamente^{1,8,16}. A combinação do CEA e do CA 242 possivelmente aumentaria a sensibilidade em todos os estádios do carcinoma colorretal, particularmente nas lesões Dukes B e C^{10,11}.

O objetivo desse estudo foi comparar a imunexpressão tecidual do CA 242 em doentes operados por carcinoma colorretal, relacionando-a com os níveis séricos pré-operatórios do marcador e com os aspectos anatomopatológicos da neoplasia.

Casuística e métodos

Casuística

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo “Francisco Morato de Oliveira” (reg. 028/06) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina do ABC (reg. 272/2007).

No período de outubro de 2006 a janeiro de 2008, foram estudados 29 doentes consecutivos com carcinoma colorretal operados com intenção curativa no Serviço de Gastroenterologia Cirúrgica do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo “Francisco Morato de Oliveira”. Desses doentes, 16 (55,17%) eram homens e 13 (44,83%) eram mulheres. A média de idade foi de 69,21 ± 11,65 anos (47 a 89 anos).

Neste estudo, foram considerados critérios de inclusão a presença de carcinoma colorretal confirmada pelo estudo histopatológico da lesão extirpada com intenção curativa.

Foram considerados critérios de exclusão: doentes com menos de 18 anos de idade, enfermos submetidos à operação de urgência e presença de neoplasias irrissecáveis ou lesão extirpada de modo paliativo.

O estadiamento foi feito com base no exame clínico e proctológico completos, determinação sérica do CEA e do CA 242, colonoscopia com biópsia e estudo histopatológico da lesão, radiografia do tórax, e tomografia computadorizada de tórax e abdome.

As lesões estavam localizadas no cólon em 11 (37,93%) doentes e no reto em 18 (62,07%) enfermos.

A operação mais executada foi a retossigmoidectomia em 15 (51,72%) doentes, seguida da amputação abdominoperineal do reto em 5 (17,24%), colectomia direita em 5 (17,24%), retossigmoidectomia com colostomia terminal (operação de Hartmann) em 1 (3,45%), colectomia esquerda em 1 (3,45%), colectomia segmentar em 1 (3,45%) e colectomia total em 1 (3,45%).

Métodos

Para a realização do estudo histopatológico foram obtidos três espécimes: um da área central do tumor, evitando-se locais ulcerados ou com necrose; outro da região de transição entre a neoplasia e a área macroscopicamente não-tumoral com confirmação microscópica dessa área transicional; a terceira amostra foi obtida de mucosa adjacente localizada a 10 cm da lesão. Todos os espécimes cirúrgicos, previamente fixados em solução de formol a 10% foram incluídos em blocos de parafina. Três cortes de 4 µm foram obtidos de cada bloco para obtenção de áreas com neoplasia, área de transição neoplasia mucosa macroscopicamente não-tumoral e da área macroscopicamente sem neoplasia. Todos os espécimes foram corados pela técnica de hematoxilina-eosina (HE) para estudo microscópico e verificação do comprometimento neoplásico dos linfonodos ressecados e das margens cirúrgicas.

O nível do CA 242 foi determinado pelo método ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay, CanAg®, Suécia) para mensuração quantitativa in vitro em soro humano em analisadores de imunoenaios. (Stat Fax 2100, Awareness Technology Inc., Estados Unidos)

O valor normal do ensaio do CA 242 adotado neste estudo foi de $< 20,00$ ng/mL.

Os blocos de parafina foram seccionados a $3 \mu\text{m}$ de espessura e as lâminas submetidas ao método imunistoquímico à técnica da avidina-biotina-peroxidase (Dako A/S®, Dinamarca).

Foi então diluído o anticorpo primário monoclonal anti-CA 242 (Monoclonal Mouse Anti-Human, clone 116-NS Dako A/S®, Dinamarca), na proporção de 1:80 em soro albumina bovina. Sobre os cortes de tecido foram colocados $100 \mu\text{l}$ da solução resultante que permaneceram incubados 18 horas a 4°C . Após esse período, as lâminas foram lavadas em tampão fosfato de sódio (PBS) $0,05\text{M}$, pH entre 7,2 e 7,4, e incubadas com o anticorpo secundário biotinilado LSAB-HRP (Large Streptavidin-Avidin-Biotin – System Peroxidase, Dako A/S®, Dinamarca).

O controle positivo foi adenocarcinoma colorretal humano e no negativo, o anticorpo primário não foi adicionado.

Resumidamente, o método aplicado (Matos *et al.*¹⁷) na quantificação da expressão imunistoquímica de CA 242 foi a quantificação digital da imunexpressão imunistoquímica pela determinação do índice de positividade (IP) que avalia a porcentagem de células com imunexpressão em relação ao total de células estudadas; a intensidade de expressão (IE) por meio da obtenção da densidade óptica (média das cores vermelho, verde e azul – RGB) da imunexpressão em escala crescente equalizada pela densidade óptica do fundo, em relação à do branco absoluto associada à aplicação de algoritmo simples, e o índice de expressão (IE) determinado pelos valores obtidos do IP e IE.

Inicialmente as lâminas foram analisadas em microscópio óptico trinocular (Nikon Eclipse® TS100, Japão). A área mais positiva e que melhor representava a marcação estudada (hot spots) foi escolhida em aumento microscópico de 40 e 100 vezes. Para análise digital da imunexpressão, em aumento de 400 vezes foram realizadas fotomicrografias de 640×480 pixels, em campos consecutivos e não coincidentes com câmera digital (Nikon Coolpix® 4300, Japão). As imagens obtidas foram transferidas para um computador com placa digitalizadora de imagens e analisadas através do Sistema de Processamento e Análise de Imagem (Softium Informática®, Brasil) calibrado para utilizar a escala em micrômetro (μm).

Foram determinados pelo método de quantificação digital o índice de positividade (IP), intensidade de expressão (IE) e índice de expressão (IE) imuno-histoquímicos de cada amostra.

As células positivas e negativas foram individualmente selecionadas em cada fotomicrografia digital. Sua contagem foi feita simultaneamente pelo programa de morfometria até o mínimo de 1.000 células neoplásicas de origem epitelial. Caso no último campo analisado não fossem atingidas 1.000 células, realizava-se a análise total

do próximo campo. Assim determinou-se o total de imagens a serem analisadas em cada caso e o índice de positividade (IP), expresso em porcentagem (%).

Na análise estatística foram utilizados o teste exato de Fisher, teste *t* de Student, teste de Mann-Whitney, teste de Kruskal-Wallis e a correlação de Pearson e de Spearman. Para todas as análises utilizou-se o programa SPSS® versão 13.0 (SPSS Inc®, EUA).

Resultados

Imunexpressão do CA 242

A imunexpressão positiva do CA 242 nas células do carcinoma colorretal, da transição neoplasia mucosa e da mucosa adjacente ocorreu apenas no citoplasma (Figura 1).

O índice de positividade da expressão do CA 242 na região central do carcinoma colorretal foi de 33,51%, superior ao encontrado na região de transição neoplasia mucosa (19,83%) e na mucosa adjacente (11,17%). A intensidade de expressão do CA 242 na região central do carcinoma colorretal foi de $67,87$ [u.o./ μm^2], superior ao encontrado na região de transição neoplasia mucosa ($40,04$ [u.o./ μm^2]) e na mucosa adjacente ($34,36$ u.o./ μm^2). O índice de expressão do CA 242 na região central do carcinoma colorretal foi de $30,00$ u.o./ μm^2 , superior ao encontrado na região de transição neoplasia mucosa adjacente ($16,06$ u.o./ μm^2) e na mucosa adjacente ($10,33$ u.o./ μm^2). Não houve diferença significativa em relação ao índice de positividade, intensidade de expressão e índice de expressão do CA 242 entre a região central do tumor, a mucosa adjacente e a transição neoplasia mucosa.

Nível do CA 242 sérico

A média do nível sérico do CA 242 dos enfermos submetidos à operação por carcinoma colorretal foi de $30,04 \pm 46,07$ ng/mL (0 a

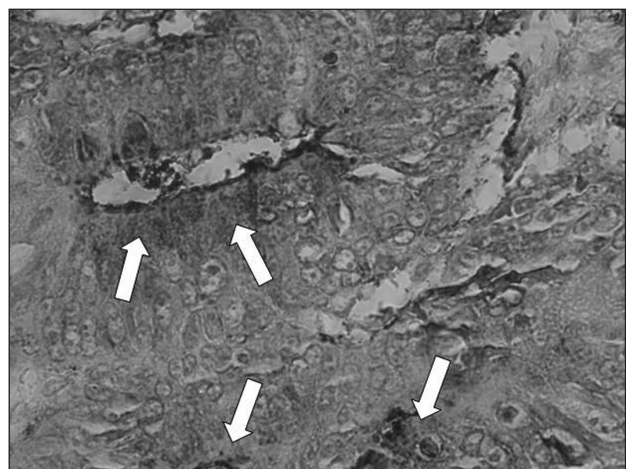


Figura 1 – Fotomicrografia imunistoquímica anti-CA242-400x: Imunexpressão positiva dada pela coloração no citoplasma das células neoplásicas do adenocarcinoma colorretal (indicada por setas)

178,80 ng/mL). Observou-se que os valores dos níveis séricos do CA 242 não apresentaram correlação significativa com o índice de positividade, intensidade de expressão e índice de expressão do CA 242 no centro da lesão, na transição neoplasia mucosa e na mucosa adjacente. Verificou-se que a relação entre o nível sérico e a imunoposição do CA 242 no centro da neoplasia, na área de transição neoplasia – mucosa adjacente e na própria mucosa adjacente colorretal não apresentou diferença significativa.

Localização da lesão

Observou-se que o nível sérico e a imunoposição do CA 242 não foram diferentemente significantes em relação à localização da neoplasia no cólon ou no reto.

Diâmetro da lesão colorretal

A média do tamanho da lesão colorretal foi de 4,25 ± 2,13 cm (1,0 a 9,0 cm). Vinte e dois (75,86%) doentes tiveram lesões com seu maior diâmetro ≤ 5,0 cm, enquanto que outros sete (24,14%) enfermos apresentaram neoplasia com seu maior diâmetro > 5,0 cm. Nas lesões com diâmetro ≤ 5,0 cm, o valor médio sérico do CA 242 foi de 28,52 ± 39,99 ng/mL. Nas lesões com diâmetro > 5,0 cm, o valor médio sérico do CA 242 foi de 34,81 ± 65,36 U/mL. Os enfermos com lesões colorretais com diâmetro superior a 5,0 cm não exibiram valores séricos de CA 242 significativamente diferentes do que os doentes com lesões cujo diâmetro era igual ou menor que 5,0 cm.

Constatou-se que o comprimento do maior diâmetro da lesão não apresentou correlação significativa quando comparado com o índice de imunoposição e com o nível sérico do CA 242. (Tabela 1).

Invasão vascular sanguínea

Onze (37,93%) doentes apresentavam invasão vascular sanguínea constatada no exame microscópico da peça extirpada, enquanto que 18

Tabela 1 – Relação do nível sérico do CA 242 com o acometimento ou não dos linfonodos pelo carcinoma colorretal

CA 242 (ng/ml)	Linfonodos livres (N = 15) (51,72%)	Linfonodos acometidos	p
Sérico	9,75 ± 10,15 (0,2 a 101,3)	46,52 ± 56,86 (0,1 a 94,4)	0,02*

N: número de doentes; *: significante

Tabela 2 – Relação do nível sérico do CA 242 e da imunoposição com os aspectos do carcinoma colorretal

	Sérico	Imunoposição
Diâmetro	p = 0,54	p = 0,63
Invasão vascular	p = 0,09	p = 0,6
Invasão linfática	p = 0,09	p = 0,32
Grau de diferenciação celular	p = 0,29	p = 0,49
Profundidade de invasão	p = 0,56	p = 0,71

(62,07%) enfermos não exibiam neoplasia com invasão vascular sanguínea. Nos doentes com invasão vascular sanguínea pelo carcinoma colorretal, o valor médio do CA 242 foi de 60,72 ± 63,42 ng/mL. Nos enfermos sem invasão vascular sanguínea, o valor médio do CA 242 foi de 11,29 ± 12,20 U/mL. Não houve diferença significativa (p = 0,09) entre os valores dos níveis séricos em relação à presença ou não de invasão vascular sanguínea nos doentes com carcinoma colorretal. Do mesmo modo, não houve diferença significativa entre a invasão vascular sanguínea e a imunoposição do CA 242 (Tabela 1).

Invasão linfática

Dezesseis (55,17%) doentes apresentavam invasão linfática constatada no exame microscópico da peça extirpada, enquanto que 13 (44,83%) enfermos não exibiam neoplasia com invasão linfática. Nos doentes com invasão linfática pelo carcinoma colorretal, o valor médio do CA 242 sérico foi de 46,52 ± 56,86 ng/mL. Nos enfermos sem invasão linfática, o valor médio do CA 242 foi de 9,75 ± 10,15 ng/mL. Não houve diferença significativa (p = 0,09) no tocante aos valores dos níveis séricos em relação à presença ou não de invasão linfática nos doentes com carcinoma colorretal. Não foi constatada diferença significativa entre invasão linfática e imunoposição do CA 242. (Tabela 1).

Acometimento dos linfonodos extirpados

A média do número de linfonodos extirpados dos 29 doentes foi de 12,90 linfonodos por peça operatória.

Houve acometimento pelo carcinoma colorretal dos linfonodos extirpados em 14 (48,28%) doentes. Em outros 15 (51,72%) enfermos, os linfonodos da peça operatória estavam livres de acometimento neoplásico. Nos doentes com linfonodos com metástase do carcinoma, o valor médio do CA 242 sérico foi de 46,52 ± 56,86 ng/mL. Nos doentes sem linfonodos infiltrados pela neoplasia, o valor médio do CA 242 sérico foi de 9,75 ± 10,15 ng/mL. Houve diferença significativa (p = 0,02) entre o nível de CA 242 sérico e o acometimento linfonodal pelo carcinoma colorretal (Tabela 2).

A relação de linfonodos acometidos/total de linfonodos extirpados não apresentou correlação significativa quando comparado com o índice de positividade, intensidade de expressão e índice de expressão do CA 242 no centro da lesão, na transição neoplasia mucosa e na mucosa adjacente.

Grau de diferenciação celular do carcinoma colorretal

No tocante ao grau de diferenciação celular do carcinoma colorretal, 26 (89,65%) doentes exibiam neoplasia moderadamente diferenciada, dois (6,90%) deles tinham lesão pouco diferenciada e um (3,45%) neoplasia bem diferenciada. Não houve diferença significativa entre os

diferentes graus de diferenciação celular e o nível sérico do CA 242, assim como com a imunopressão. (Tabela 1).

Grau de profundidade da invasão do carcinoma na parede colorretal

A profundidade da invasão na parede colorretal pelo carcinoma foi a seguinte: a lesão infiltrava a serosa (peritônio visceral) sem acometimento das estruturas adjacentes (baço, estômago, fígado, diafragma, pâncreas, parede abdominal, adrenal, rim, intestino delgado e retroperitônio) (T3) em 16 (55,17%) enfermos; a lesão invadia a muscular própria ou subserosa (T2) em 10 (34,49%) doentes; a neoplasia invadia estruturas adjacentes (T4) em 3 (10,34%) dos doentes; nenhum dos doentes apresentou somente invasão da lâmina própria ou até submucosa (T1). Com o grau superficial de invasão da parede colorretal (T2), identificaram-se 11 (37,93%) doentes e o nível médio do CA 242 sérico foi de $21,84 \pm 41,46$ ng/mL. No grau de profundidade de invasão do carcinoma na parede colorretal (T3+T4), identificaram-se 18 (62,07%) e o nível médio do CA 242 sérico foi de $35,05 \pm 49,14$ ng/mL. O nível de CA 242 no sangue periférico não mostrou relação significativa com o nível de invasão do carcinoma na parede colorretal e com a imunopressão. (Tabela 1).

Discussão

Este estudo procurou contribuir para a melhor compreensão dos fundamentos da dinâmica biológica do marcador tumoral 242 no carcinoma colorretal por meio da mensuração dos seus níveis séricos e da imunopressão tecidual do marcador.

A análise de três amostras de cada lesão neoplásica correspondentes ao centro do tumor, transição neoplasia mucosa e mucosa adjacente foi utilizado na tentativa de identificar eventuais diferenças na expressão do marcador partindo-se do pressuposto de que o conteúdo de CA 242 nas células dessas diferentes regiões é diferente. Entretanto, observou-se, no presente estudo, que as diferentes medidas da imunopressão (índice de positividade, intensidade de expressão e índice de expressão) não apresentaram diferenças significantes nas regiões do centro do tumor, transição neoplasia mucosa e mucosa adjacente. Provavelmente, a imunopressão apresenta relação direta com a quantidade do marcador CA 242 presente em determinada amostra de tecido e o acesso do marcador à circulação sistêmica pode estar facilitado nos doentes com carcinoma colorretal e, por esse motivo, os níveis séricos do marcador podem estar mais elevados nesses casos. Portanto, é possível especular que nos doentes com carcinoma colorretal, o marcador CA 242 atinja a circulação linfática e/ou venosa mais facilmente. Ademais, concorre neste sentido o achado de que, na presente série, os valores séricos do CA 242 não se relacionaram com as medidas da imunopressão adotadas. Por outro lado, é necessário destacar o potencial viés do tamanho da amostra ter influenciado os resultados no sentido de não se obter da-

dos significantes. Consequentemente, torna-se necessária a realização de estudos com amostras maiores para controlar esse viés.

O nível sérico e a imunopressão do CA 242 no tecido do carcinoma colorretal não se correlacionaram significativamente com a localização da lesão no intestino grosso e o seu diâmetro. Este resultado pode indicar que a produção do CA 242 independe das características morfológicas das diferentes regiões do intestino grosso, inclusive quando se compara o cólon com o reto. Nesse sentido, Carpelan-Holmström *et al.*¹⁹ observaram que a sensibilidade do CA 242 é equivalente tanto para carcinoma de cólon como para o carcinoma do reto⁹.

Quanto aos parâmetros anatomopatológicos, constatou-se que a invasão vascular sanguínea e a invasão linfática também não se relacionaram com os níveis séricos e com a imunopressão do CA 242, embora a análise estatística tenha apontado tendência de significância e, portanto, o tamanho reduzido da amostra poderia ser determinado esse eventual viés. Por outro lado, esse resultado poderia favorecer o raciocínio de que a invasão linfovascular seja o mecanismo principal de entrada do marcador CA 242 na circulação sistêmica.

O nível sérico elevado do CA 242 correlacionou-se significativamente com a infiltração linfonodal pelo carcinoma colorretal. Por outro lado, a imunopressão, como avaliada no presente estudo, não se mostrou relacionada com a infiltração linfonodal pela neoplasia. Esses resultados sugerem que a infiltração dos linfonodos pelo carcinoma colorretal pode determinar o aumento da produção de CA 242 ou que uma vez localizadas nos linfonodos, o acesso do marcador à circulação sistêmica é maior do que quando a lesão está localizada apenas no intestino grosso, ou ainda, que ambas as situações coexistam. A ausência de relação entre o grau de intensidade da imunopressão com a infiltração linfonodal permitiu presumir que esse evento biológico aparentemente não se modifica com o estadiamento da neoplasia.

O grau de diferenciação celular da neoplasia não se relacionou com o nível sérico ou com os índices de imunopressão deste estudo, indicando que diferentemente ao que ocorre como CEA, as neoplasias menos diferenciadas expressam o CA 242 com a mesma intensidade do que aquelas mais diferenciadas, e, portanto, a produção do CA 242 não estaria na dependência da maior ou menor diferenciação celular do carcinoma colorretal.

O nível de invasão do carcinoma na parede colorretal não se relacionou com o nível sérico ou com os índices de imunopressão adotados neste estudo. Seria esperada a elevação dos níveis séricos do CA 242 nas lesões mais profundas devido ao potencial acesso aos vasos sanguíneos encontrados nessas camadas. Tal achado pode reforçar a hipótese de que o CA 242 captado pela drenagem portal do local da neoplasia seja submetido à metabolização hepática, o que não contribuiria para a elevação dos seus níveis na circulação sistêmica.

Os resultados deste estudo permitem especular que os níveis séricos aumentados do marcador CA 242 ocorrem quando as células do carcinoma colorretal produtoras secretam o marcador na circulação linfática que, por sua vez, atinge a circulação sistêmica pelo ducto torá-

cico, ao passo que a produção de CA 242 secretada nos vasos venosos que drenam da neoplasia seria encaminhada ao fígado onde o marcador poderia ser metabolizado.

Da mesma maneira do que ocorre com o CEA, é possível que, no cólon normal e saudável, células epiteliais colunares polarizadas expressem CA 242 exclusivamente na superfície apical¹⁸. No entanto, a vasta maioria das moléculas de CA 242 não tem acesso aos capilares sanguíneos ou ao tecido linfático e seriam excretadas nas fezes¹⁸⁻²⁰. Em contraste, células de carcinoma colorretal invadindo as paredes adjacentes terão acesso aos capilares sanguíneos ou vasos linfáticos através de espaços intercelulares, elevando, dessa maneira, os níveis do CA 242 na circulação sistêmica^{21,22}.

O tumor de cólon tende a ser mais volumoso e exofítico comparado com tumor de reto, que mais frequentemente são anulares e infiltrativos⁹. Essa diferença tem sido proposta para explicar porque tumores de reto podem mais facilmente liberar CEA na corrente sanguínea^{23,24}. Diferenças na origem embriológica de várias partes do cólon e do reto

e o fato dos tumores retais serem mais necróticos também têm sido explicações para níveis elevados de CEA em doentes com carcinoma de reto²³⁻²⁵. Em outros relatos não há correlação notada entre o nível de CEA e o local do tumor^{18,19,26,27}, a exemplo do que ocorre com as determinações séricas do CA 242²⁸. Além disso, uma diferença entre carcinoma do cólon e do reto é o fluxo sanguíneo venoso que, no carcinoma de reto, parte dele vai para a veia cava inferior, enquanto que no carcinoma de cólon, o fluxo se dirige ao fígado pela veia porta^{9,21}. Em que pese esta diferença na drenagem venosa do local da neoplasia colorretal, o CA 242 mostrou sensibilidade similar para carcinoma de reto e de cólon^{9,29}.

Concluiu-se que a imunoposição do CA 242 na região central, na área de transição neoplasia mucosa do carcinoma colorretal e na mucosa adjacente não apresentou relação com o nível sérico do marcador e com os aspectos anatomopatológicos do carcinoma colorretal. Por outro lado, o nível sérico do CA 242 apresentou elevações maiores nos doentes com comprometimento linfonodal, porém não apresentou relação com os demais aspectos anatomopatológicos da neoplasia.

Referências

1. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Kuusela P, Järvinen H, Roberts PJ. Preoperative serum levels of CEA and CA 242 in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1995;71(4):868-72.
2. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991;63(4):636-40.
3. Haglund C, Lundin J, Kuusela P, Roberts PJ. CA 242, a new tumour marker for pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9, CA 50 and CEA. *J Cancer* 1994;70(3):487-92.
4. Valean S, Mircea PA, Oprea L, Frentiu D, Popescu G, Nagy G, *et al*. Trends of mortality rates from gastric cancer and colorectal cancer in Romania, 1955-2003. *J Gastrointest Liver Dis* 2006;15(2):111-5.
5. Carr-Locke DL. Serum and pancreatic juice carcinoembryonic antigen in pancreatic and biliary disease. *Gut* 1980;21(8):656.
6. Haglund C, Roberts PJ, Kuusela P, Schneinin TM, Mäkelä O, Jalanko H. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986;53(2):197.
7. Haglund C, Kuusela P, Jalanko H, Roberts PJ. Serum CA 50 as a tumor marker in pancreatic cancer: a comparison with CA 19-9. *Int J Cancer* 1987;39(4):477.
8. Nilsson O, Johansson C, Glimelius B, Persson B, Norgaard-Pedersen B, Andren-Sandberg A, *et al*. Sensitivity and specificity of CA242 in gastrointestinal cancer. A comparison with CEA, CA50 and CA 19-9. *Br J Cancer* 1992;65(2):215-21.
9. Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Roberts PJ. Differences in serum tumor markers between colon and rectal cancer. Comparison of CA 242 and carcinoembryonic antigen. *Dis Colon Rectum* 1996;39(7):799-805.
10. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Alfthan H, Stenman U-H, Roberts PJ. Independent prognostic value of preoperative serum markers CA 242, specific tissue polypeptide antigen and human chorionic gonadotrophin beta, but not of carcinoembryonic antigen or tissue polypeptide antigen in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1996;74(6):925-9.
11. Carpelan-Holmström M, Haglund C, Lundin J, Järvinen H, Roberts P. Preoperative serum levels of CA 242 and CEA predict outcome in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(2):1156-61.
12. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Järvinen H, Haglund C. CEA, CA 242, CA 19-9, CA 72-4 and hCGbeta in the diagnosis of recurrent colorectal cancer. *Tumour Biol* 2004;25(5-6):228-34.
13. Roberts PJ. Tumour markers in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1988;23(S149):50-8.
14. Roberts PJ, Kuusela P, Carpelan-Holmström M, Haglund C. Value of different tumour markers in colorectal cancer. In: Klapdor RW, editor. *Tumour associated antigens, oncogenes, receptors, cytokines in tumour diagnosis and therapy at the beginning of the nineties*. Munich: Zuckschwerdt; 1992. p. 30-32.
15. Carpelan-Holmström MA, Haglund CH, Järvinen HJ, Roberts PJ. Serum CA 242 and CEA detect different patients with recurrent colorectal cancer. *Anticancer Res*. 1996;16(2):981-6.
16. Kuusela P, Haglund C, Roberts PJ. Comparison of a new tumour marker CA 242 with CA 19-9, CA 50 and carcinoembryonic antigen (CEA) in digestive tract diseases. *Br J Cancer* 1991;63(4):636-40.
17. Matos LL, Stabenow E, Tavares MR, Ferraz AR, Capelozzi VL, Pinhal MA. Immunohistochemistry quantification by digital computer-assisted method compared to semiquantitative analysis. *Clinics* 2006;61(5):417-24.

18. Carpelan-Holmström M, Louhimo J, Stenman UH, Alfthan H, Järvinen H, Haglund C. Estimating the probability of cancer with several tumor markers in patients with colorectal disease. *Oncology* 2004;66(4):296-302.
19. Levy M, Visokai V, Lipska L, Topolcan O. Tumor markers in staging and prognosis of colorectal carcinoma. *Neoplasma* 2008;55(2):138-42.
20. Shahi SK, Ranga S, Bhullar C. CA 242--a step ahead. *Indian J Pathol Microbiol* 2002;45(2):145-6.
21. Kim SB, Fernandes LC, Saad SS, Matos D. Assessment of the value of preoperative serum levels of CA 242 and CEA in the staging and postoperative survival of colorectal adenocarcinoma patients. *Int J Biol Markers* 2003;18(3):182-7.
22. Forslund A, Engarås B, Lönnroth C, Lundholm K. Prediction of postoperative survival by preoperative serum concentrations of anti-p53 compared to CEA, CA 50, CA 242 and conventional blood tests in patients with colorectal carcinoma. *Int J Oncol* 2002;20(5):1013-8.
23. Martin EW, Kibbey WE, DiVecchia L, Anderson G, Catalano P, Minton JP. Carcinoembryonic antigen: clinical and historical aspects. *Cancer* 1976;37(1):62-81.
24. Livingstone AS, Hampson LG, Shuster J, Gold P, Hinchey EJ. Carcinoembryonic antigen in the diagnosis and management of colorectal carcinoma. Current status. *Arch Surg* 1974;109(2):259-64.
25. Bivins BA, Meeker WR, Griffen WO. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels and tumor histology in colon cancer. *Surg J Res* 1975;18(3):257-61.
26. Joint Cancer National Institute of Canada/American Cancer Society Investigation. A collaborative study of a test for carcinoembryonic antigen (CEA) in the sera of patients with carcinoma of the colon and rectum. *Can Med Assoc J* 1972;107(1):25-33.
27. Bukeirat FA, Ostrinsky Y, McFadden D. Use of GI tumor markers in clinical practice: a practical interpretation. *W V Med J* 2008;104(4):17-21.
28. Shukla VK, Gurubachan, Sharma D, Dixit VK, Usha. Diagnostic value of serum CA242, CA 19-9, CA 15-3 and CA 125 in patients with carcinoma of the gallbladder. *Trop Gastroenterol*. 2006;27(4):160-5.
29. Engarås B. Individual cutoff levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 indicate recurrence of colorectal cancer with high sensitivity. *Dis Colon Rectum* 2003;46(3):313-21.