
ANTÍGENOS TUMORAIS, EM ESPECIAL O ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

Evaldo Melo, Marilene Melo, Ilda Muramoto, Ivan E. Rassi.

A procura de teste diagnóstico seguro para rastrear populações e firmá-las como negativas, na ausência de tumores, ou precocemente positivas, nos que albergam neoplasias malignas, foi sonho e continua a ser preocupação entre os médicos.

Foi grande esperança, neste sentido, a des-

coberta de inúmeros tumores humanos estarem associados a antígenos (6).

As TABELAS 1 e 2 esquematizam os antígenos mais pesquisados, destacando-se, entre eles, a alfa-1-fetoproteína e o antígeno carcinoembriônico (CEA).

TABELA 1
ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES HUMANOS

PARTE 1

Nº	SUBSTÂNCIA	VALORES SUPRANORMAIS	QUEDA DAS TAXAS APÓS TERAPÊUTICA EFICIENTE
01	ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO	CA ENDODÉRMICOS & OUTRAS CONDIÇÕES	SIM
02	ALFA-1 FETOPROTEÍNA	HEPATOMA (++++) HEPATITE CIRROSE CA METASTÁTICO DE FÍGADO OUTROS CA GRAVIDEZ NORMAL	SIM
03	ALFA-2-H FETOPROTEÍNA	VÁRIAS NEOPLASIAS	
04	BETA-S FETOPROTEÍNA	NEOS HEPÁTICOS CA GÁSTRICOS TIPOS DE LINFOMAS	

TABELA 2
ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES HUMANOS

PARTE 2

Nº	SUBSTÂNCIA	VALORES	QUEDA DAS TAXAS
		SUPRANORMAIS	APÓS TERAPÊUTICA EFICIENTE
05	ANTÍGENOS ASSOCIADOS ÀS LEUCEMIAS	LEUCEMIAS (1/3)	NEM SEMPRE
06	ANTÍGENO FETAL HETERÓFILO	ALGUNS LEUCÊMICOS	
07	FOSFATASE ALCALINA CARCINOPLACENTÁRIA	ALGUNS NEOPLÁSICOS	SIM
08	ANTÍGENO SULFOGLICO-PROTEICO FETAL	CA GÁSTRICO ULCERA PÉPTICA	NEM SEMPRE
09	S ₂	VÁRIOS NEOS	
10	ANTÍGENO POLIPTÍDICO ASSOCIADO AOS TUMORES	VÁRIOS NEOS	

GOLDMANN, J.M. & col.: JAMA 216:1618, 1972

ALFA-1-FETOPROTEÍNA

A alfa-1-fetoproteína (AFP) é globulina alfa-1 de peso molecular entre 64000 e 70000. Mostra duas formas moleculares diferentes, com sítios antigênicos comuns, na eletroforese em gel de acrilamida. O nível máximo de AFP é atingido por volta da 12ª – 15ª semanas de vida intra-útero. Há progressivo declínio das suas taxas com o evoluir da gestação, de sorte a ser microtraço na primeira semana pós-natal e com o progredir da vida (3). Nas crianças e adultos, só pode ser quantificada através de sen-

síveis técnicas de radioimunoensaio, com duplo anticorpo (2, 15, 18). Contudo, a dosagem da AFP tropeça, por baixa estabilidade dos reagentes (8 dias).

A produção de AFP pode ser provocada experimentalmente com tetracloreto de carbono, em doses hepatóxicas ou após hepatectomias. Demonstra, nestas condições, vida média biológica de 4 a 6 dias e relação com atividade mitótica regenerativa do fígado (1, 15).

Não há supressão total da síntese hepática

de AFP, mesmo na vida adulta, explicando manter-se como taxa sérica normal de 1–20ng/ml. Durante a gestação, por influência do metabolismo fetal, há aumento significativo na concentração de AFP durante o primeiro trimestre, atingindo o acme na 32ª semana, quando então as taxas séricas declinam. Verificaram-se altos teores de AFP no soro de gestantes e de portadores de aborto retido (morte intra-útero com ou sem maceração fetal).

Indivíduos normais exibem taxas entre 1 e 20ng/ml e atingem o acme, durante a prenhez, na 32ª semana, com níveis de até 400ng/ml (1, 15). Por isso, não pode ser detetada pela imunodifusão radial sensível a concentrações de 250000ng/ml ou maiores (8).

Esta substância tem sido encontrada, em valores supranormais, associada a carcinoma hepatocelular, teratoma maligno e hepatite a virus.

A medida da AFP tem como principais aplicações clínicas (1, 15):

- a) Rastrear populações de alto risco para carcinoma primário do fígado, em áreas endêmicas, mormente na África e na China.
- b) Sugerir, frente à queda de seu teor no líquido amniótico ou no sangue da gestante, a possibilidade de malformações fetais (spina bífida e anencefalia), tendo como pré-requisito antecedentes obstétricos para estes eventos.
- c) Diferenciar, no recém-nato, icterícia obs-

trutiva de hepatite viral, esta sempre com taxas elevadas.

d) Apesar do nível absoluto de AFP no soro não ter valor clínico absoluto, o incremento das taxas deverá alarmar. Sempre níveis superiores a 20ng/ml serão confirmados antes de valorizá-los na assistência oncológica, por indicarem recorrência ou metástases tumorais. Taxas de 150ng/ml ou maiores indicam neoplasmas malinos ou gestação.

Nas hepatites, o acme de AFP persiste somente durante 2 ou 3 semanas, decrescendo na convalescença e diferenciando-se, por isso, das neoplasias.

Como a meia-vida biológica da AFP é de 4 a 6 dias, medidas semanais permitirão vislumbrar o prognóstico pós-terapêutico nos hepatomas.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

O antígeno carcinoembriônico (CEA) é o mais usado antígeno associado a tumores, havendo atualmente um único ensaio aprovado pelo FDA (EUA) — o kit da HOFFMAN-LAROCHE, que utiliza a precipitação com gel de zirconil.

Este antígeno foi descoberto por GOLD & FREEDMAN (4,5), em 1965, expressando-se suas principais características no ESQUEMA 1, onde se ressalta o relacionamento desta mucoproteína ao endoderma fetal.

ESQUEMA 1

CEA – ANTÍGENO CARCINOEMBRIÔNICO

CONCEITOS

- (1) DESCOBERTO E CORRELACIONADO POR GOLD & col. COM OS ADENOCARCINOMAS COLÔNICOS

GOLD, P. & col.: J. Exp. Med. **121**:439 e 467, 1965

Proc. Nat. Acad. Sci. U.S. **64**:161, 1969

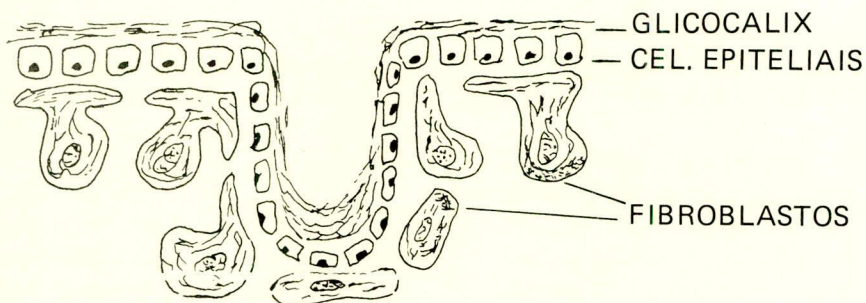
- (2) GLICOPROTEÍNA (MUCOPROTEÍNA)

P.M. 150000–200000

GLOBULINA BETA-2

SOLÚVEL EM ÁCIDO PERCLÓRICO & $\text{SO}_4(\text{NH}_4)_2$ 50%

- (3) ENCONTRADA NA GLICOCALIX DAS CÉLULAS GI



- (4) PRESENTE EM EXTRATOS DE TECIDOS GI FETAIS
(2º e 3º TRIMESTRE DA GESTAÇÃO)

- (5) PRESENTE COMO LUBRIFICANTE NA GLICOCALIX, INDO DA BOCA AO RETO.

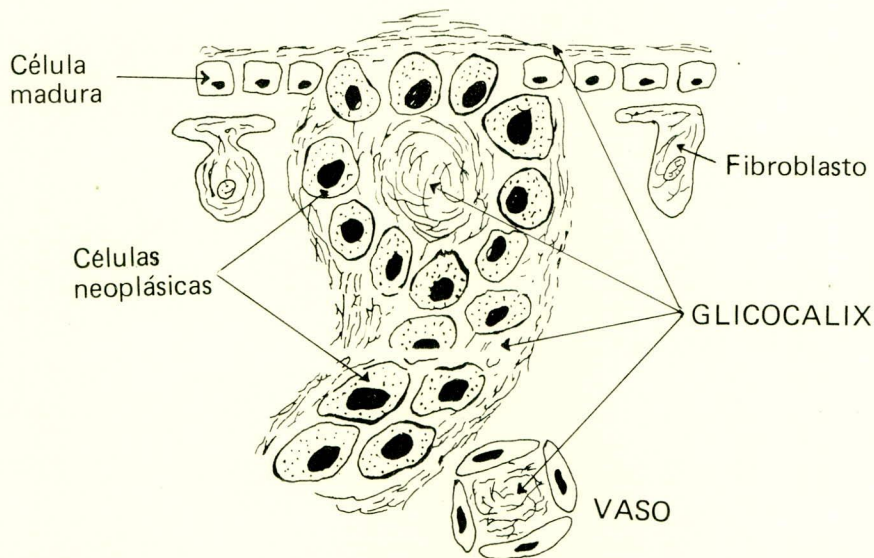
O mecanismo patogênético descrito por MARTIN & MARTIN (13), em 1972, como consignado no ESQUEMA 2, admite não ser esta glicoproteína absorvida pela mucosa íntata, atingindo, porém, o meio interior face a invasões ou ulcerações do epitélio intestinal, acompanhadas de exsudação de gli-

cocalix, na submucosa. KLAVINS e col. (9) admitiram, em 1971, incremento de produção de CEA após interferência nos genomas controladores de sua síntese, através de vírus ou carcinogênicos químicos, concomitantemente provocadores de neoplasias.

ESQUEMA 2
CEA – MECANISMO PATOGENÉTICO

MARTIN, F. & col.: Int J. Cancer 9:641, 1972

- (1) EROSÕES OU INVASÕES DESINTEGRAM A MEMBRANA BASAL, PERMITINDO QUE A GLICOCALIX ATINJA O TECIDO CONJUNTIVO
- (2) A ABSORÇÃO DA MUCOPROTEÍNA PELOS VASOS LINFÁTICOS E VENOSOS PROPICIA AS TAXAS SÉRICAS SUPRANORMAIS DE CEA, EM CONDIÇÕES NEOPLÁSICAS OU NÃO
- (3) NOS ADENOCARCINOMAS COLÔNICOS PICNORICAMENTE OCORRE O SEGUINTE:



BASES METODOLÓGICAS

O princípio do radioimunoensaio do CEA é análogo ao dos métodos assim categorizados (16). Assim, CEA marcado com radio-nuclídeo (^{125}I) em presença de padrões ou de CEA plasmático não marcado, compete por sítios de ligação do anticorpo (anti-CEA). A fração ligada é separada da livre por precipitações com sais (o fosfato de zirconil) ou com segundo anticorpo, este atuando sobre o primeiro (7).

Obtem-se o anticorpo injetando, durante 6 a 7 semanas, extrato de tecidos fetais humanos suspensos em adjuvante de Freund, em coelhos ou, como é mais usual, em cabras (9). Sangrado o animal, o plasma contendo anti-CEA é adsorvido, para remover glicoproteínas e antígenos inespecíficos, com extrato de baço normal em mistura com ácido perclórico (12).

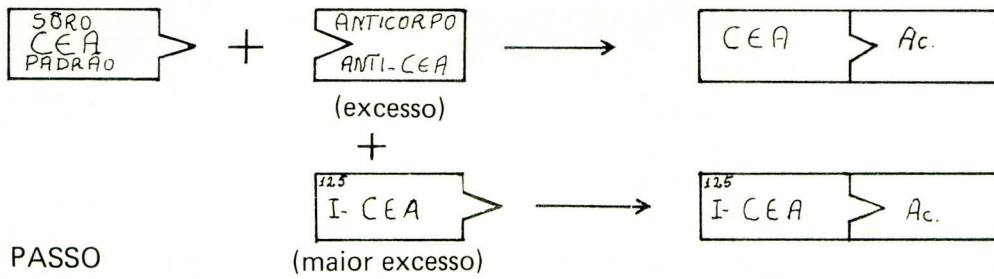
O segundo anticorpo provém de coelhos, para as técnicas com anti-CEA obtido em cabras.

As amostras de sangue do paciente são colhidas em tubos contendo EDTA e o plasma é armazenado a -4°C . A heparina interfere em algumas técnicas, não sendo empregada.

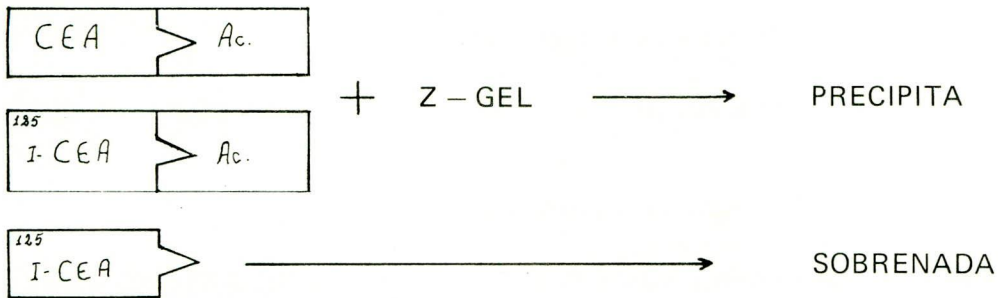
Plasmas contendo CEA até 20ng/ml são extraídos com ácido perclórico (método indireto), porém taxas mais elevadas não exigem esta etapa (método direto). Contudo, como veremos, o método direto proporciona valores 30 a 50ng/ml mais elevados do que o plasma extraído com ácido perclórico (12).

No método de HANSEN e col. (7) (Figura 1 e ESQUEMA 3), a fração ligada é precipitada com o gel fosfato de zirconil e admite atividade específica 10 vezes maior para o ^{125}CEA . Contudo, a substância deste modo marcada sofre radiólise após 1–2 semanas, em vez de 2 meses, como nos outros processos. Nesta última categoria, enquadra-se a técnica de THOMSON e col. (21), precipitando a fração ligada com sulfato de amônio.

1º PASSO



2º PASSO



3º PASSO

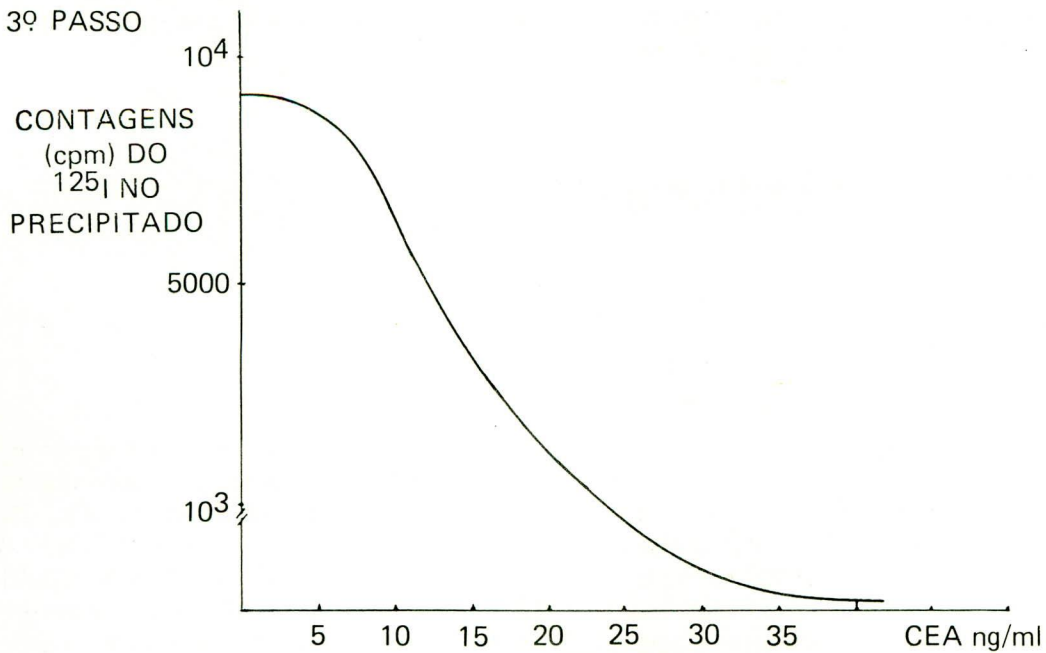


Fig. 1 — Etapas principais do método de Hansen para a quantificação do antígeno carcinoembriônico

ESQUEMA 3
CEA – RADIOIMUNOENSAIO
MÉTODO DE HANSEN
GEL-Z

- (1) ADICIONE EXCESSO DE ANTI-CEA AOS PADRÕES OU SOROS
- (2) INCUBE PARA FORMAR OS COMPLEXOS Ag-AC
- (3) ACRESCENTE EXCESSO DE ^{125}I -CEA PARA COMBINAR COM O EXCESSO DE AC-CEA
- (4) INCUBE PARA FORMAR OS COMPLEXOS AC- ^{125}I -CEA
- (5) PRECIPITE OS COMPLEXOS COM O Z-GEL (GEL DE FOSFATO DE ZIRCONIL)
- (6) SALVE O PRECIPITADO PARA AS CONTAGENS, DESCARTANDO O SOBRENADANTE (CONTENDO ^{125}I -CEA)

HANSEN. H.J. & col.: Human Pathology 5:139, 1974

PATOLOGIA CLÍNICA

Para os métodos de THOMSON e col. (21) e de HANSEN e col. (7) consideram-se como limite superior normal 3,0ng/ml; fronteiro, entre 3 e 5ng/ml e definitivamente supranormais os valores superiores a 5ng/ml.

OS ESQUEMAS 4 e 5 ilustram como empregar o teste, inclusive suas limitações. A

prova não é específica, em valores supranormais, para os carcinomas derivados do endoderma do trato gastrointestinal (Fig. 2), como pioneiramente admitiram GOLD & FREEDMAN (4,5). STEVENS & MACKAI (20) alertaram, em 1973, ser imperioso inquirir os pacientes sobre tabagismo, desde que 19% dos fumantes exagerados (um maço diário nos últimos dez anos) mostraram significativo incremento do CEA.

ESQUEMA 4
CEA – NÍVEIS NORMAIS & PATOLOGIA CLÍNICA

PARTE 1

INTERPRETAÇÃO:

LIMITE MÁXIMO NORMAL	= 2,5–3,0ng/ml
FRONTEIRIÇO	= 3,1–5,0ng/ml
ELEVADOS	= 5,0ng/ml e mais
ALERTA	= 20,0ng/ml e mais

NOS CA COLÔNICOS:

1. DECRÉSCIMO ABAIXO DE 2,5ng/ml = TERAPÊUTICA EFETIVA
2. ACRÉSCIMO A 20 ng/ml ou mais = DOENÇA METASTÁTICA (EXCEÇÃO CA DE RETO E DE PÂNCREAS)
3. PODE HAVER METÁSTASES COM NÍVEIS INFERIORES A 20 ng/ml

ESQUEMA 5
CEA – NÍVEIS NORMAIS & PATOLOGIA CLÍNICA

PARTE 2

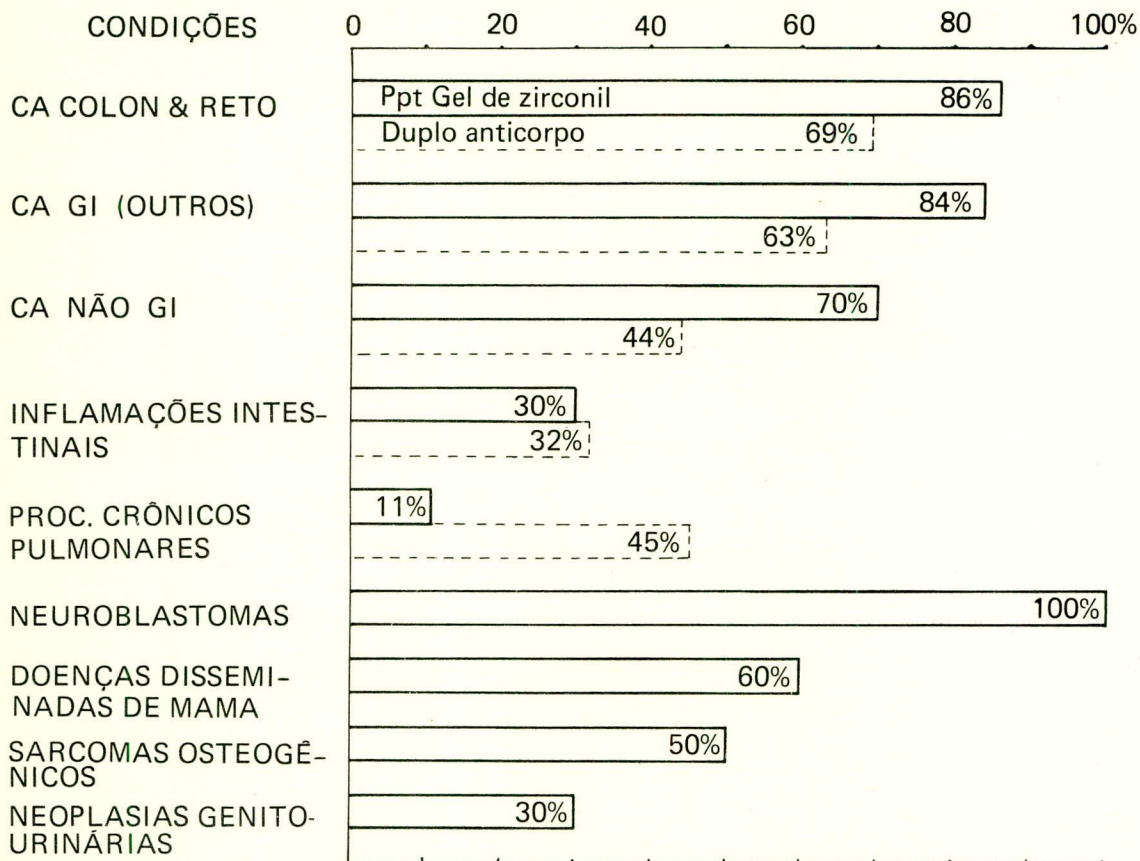
USO DO TESTE:

- A. COMO "ADJUNTO" DIAGNÓSTICO NOS SUSPEITOS DE CA (ASSINALA OS "ALTOS RISCOS")
- B. PERMITE SEGUIR A EVOLUÇÃO DA NEOPLASIA & MUDÁ-LA, INTRODUCINDO TERAPIA PRECOCE

LIMITAÇÕES:

- A. OCORREM ELEVAÇÕES EM CA NÃO ENDODÉRMICOS
- B. HÁ NÍVEIS ALTOS EM CONDIÇÕES NÃO NEOPLÁSICAS: 10% ACIMA DE 5,0ng/ml
- C. HÁ INCREMENTO NO PERÍODO PÓS-TERAPÊUTICO DURANTE 30 DIAS
- D. FUMANTES ULTRAPASSAM O NÍVEL NORMAL INFERIOR (19%) E MESMO 5,1 ng/ml (4%)

PORCENTAGENS DE VALORES SUPRANORMAIS



Z gel — LoGERFO, P. & col.: *N. Eng. J. Med.* 285:138, 1971

CHU, T. N. & col.: *Clin. Chem.* 18 :918, 1972

REYNOSO, C. & col.: *JAMA* 220:361, 1972

Duplo anticorpo — LAURENCE, D.J. & col.: *Brit. Med. J.* 3:605, 1972

Fig. 2 — CEA — Antígeno carcinoembriônico — Valores supranormais

A avaliação dos níveis do CEA é indicada principalmente para o diagnóstico de pacientes portadores de neoplasias malignas, (mormente do endoderma GI) ou de condições de alto risco, tais como as associadas a enfisema pulmonar, colite ulcerativa e cirrose hepática. Obtém-se a linha basal de CEA para o paciente, reiterando-se as me-

das, em intervalos periódicos, para detectar alterações significativas (10, 17, 19, 22).

É fundamental, sob o ponto de vista psicológico, não provocar nos pacientes angústias iatrogênicas com rótulos agressivos ou usar as taxas de CEA como dado isolado (17,19).

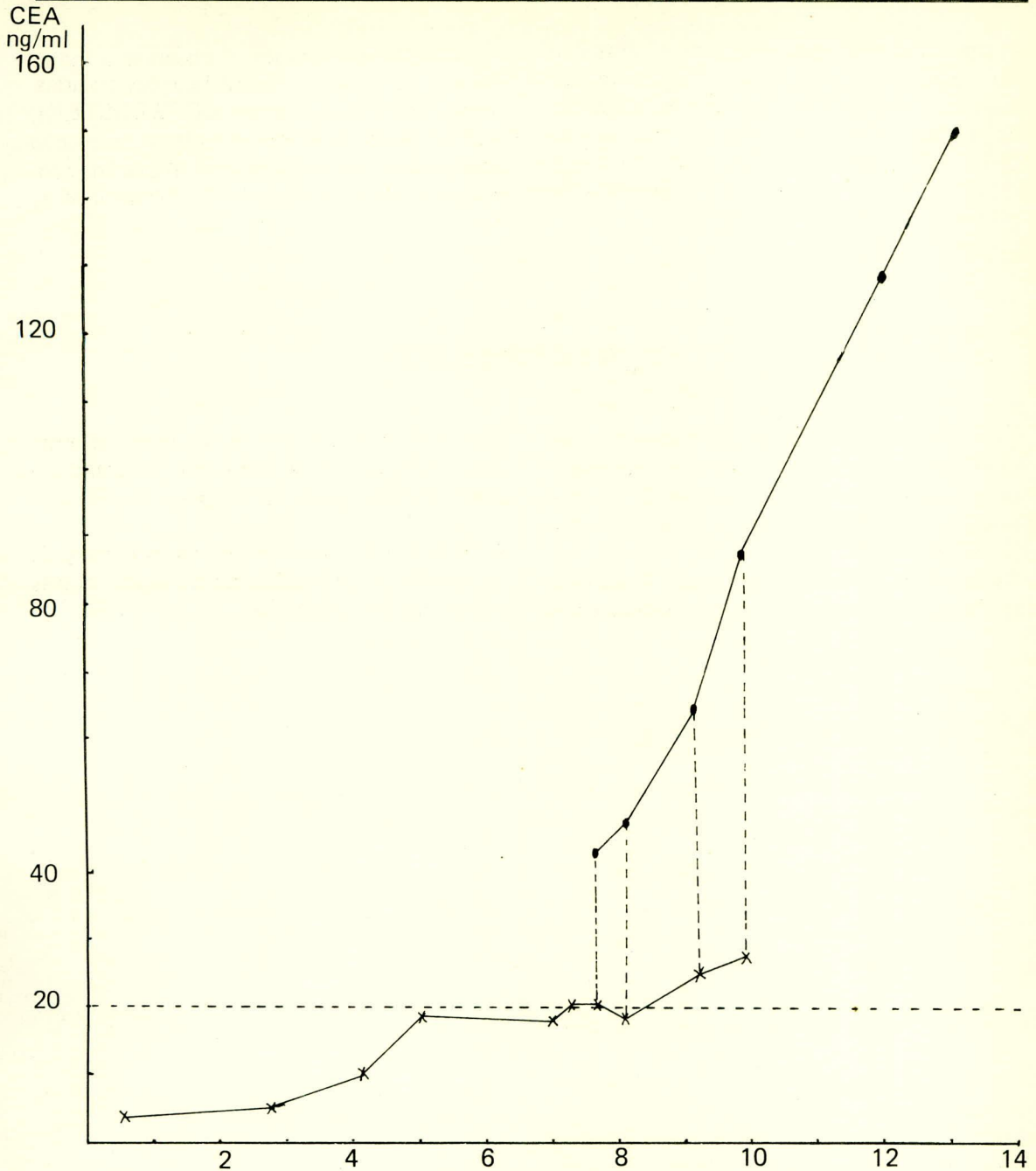


Fig.3 — Taxas de antígeno carcinoembriogênico avaliadas por dois métodos CEA-ROCHE: Sem extração (●—●) e com extração pelo ácido perclórico (x—x) LOEWENSTEIN, M. S. & col.: *New Engl. J. Med.* 294: 1123, 1976)

O manuseio do neoplásico tem, na dosagem do CEA, importante adjunto. Permite bem ajuizar a resposta ao tratamento oncológico, cirúrgico, radioterápico ou quimioterápico. São valorizadas as taxas acima de 20ng/ml como índices de recorrência ou metástases tumorais (17, 19).

Importante, entretanto, é observar a metodologia utilizada nas quantificações seriadas, como bem descreveram LOEWENSTEIN, KUPCHIK & ZAMPECK (11). A transição para direto, do método com extração, proporciona desvios de até 19–52ng/ml (Fig. 3).

RESUMO E CONCLUSÕES

Os antígenos associados a tumores são adjuntos diagnósticos e auxiliares no manuseio terapêutico dos portadores de neoplasias.

Os radioimunoensaios para alfa-1-fetoproteína e antígeno carcinoembrionário estão

bem padronizados, porém sujeitos a prematura radiólise (1–2 semanas), limitando a possibilidade atual do emprego no Brasil.

A revisão efetuada descortina as principais indicações e limitações da dosagem destes antígenos em oncologia.

REFERÊNCIAS

- 01 — BUFFE, D. — Les antigènes de tumeurs et leur détection dans le serum: intérêt des méthodes radio-immunologiques. Coll. Instambul IEFA 177/210, 1973.
- 02 — CHAYVIALLE, J.A. & GANCULI, P.C. — Radioimmunoassay of α -fetoprotein in human plasma. Lancet 1:1355, 1973.
- 03 — GITLIN, D. & BOESMAN, M. — Serum alpha-fetoprotein. Albumin and fetoglobulin in the human conceptus. J. Clin. Invest. 45:1826, 1966.
- 04 — GOLD, P. & FREEDMAN, S.O. — Demonstration of tumor — specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J. Exp. Med. 121:439, 1965.
- 05 — GOLD, P. & FREEDMAN, S.O. — Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive systems. J. Exp. Med. 122:467, 1965.
- 06 — GOLDMANN, J. M., GOODMAN, M. & MILLER, D. — Antibody to Epstein-Barr virus in American patients with carcinoma of the pharynx. JAMA 216:1618, 1972.
- 07 — HANSEN, M.J., LANCE, K.P. & KRUPPEY, J. — Demonstration of an ion sensitive antigenic site on carcinoembryonic antigen using Zirconyl phosphate. Clin Res. 19:143, 1971.
- 08 — INSTITUTO BEHRING (HOECHST) — M-Partigen, São Paulo, 1975.
- 09 — KLAVINS, J.V., MESA-TEBAJA, R. & WEISS, M. — Human carcinoma antigens cross-reacting with antiembryonic antibodies. Nature 234:153, 1971.
- 10 — LAURENCE, D.J., STEVEN, U., BETTLEHEIM, R. & col. — Role of CEA in diagnoses of cancer. Br. Med. J. 3:605, 1972.
- 11 — LOEWENSTEIN, M. S., KUPCHIK, H.Z. & ZAMCHECK, N. — Disparity between CEA-ROCHE "indirect" and "direct" carcinoembryonic antigen values: clinical relevance. N. Engl. Med. J. 294:1123, 1976.
- 12 — MACH, J.P. & PUSZTASVERI, G. — Demonstration of a partial identity between CEA and another glycoprotein. Immunochemistry 9:1031, 1972.
- 13 — MARTIN, F. & MARTIN, M.S. — RIA of CEA in extracts of human colon and stomach. Int. J. Cancer 9:641, 1972.
- 14 — MASSEYEFF, R., KREBS, B.P., CASSUTO, J.P. & col. — Dosagem de l'AFP. Intérêt de la méthode radioimmunologique in clinique. Bull. Cancer 60:383, 1973.
- 15 — MASSEYEFF, R., BONET, C., DROUET, J. & col. Radioimmunoassay of AFP. I. Technique and serum levels in normal adult. Digestion 10:17, 1974.
- 16 — MELO, E., MURAMOTO, I., RASSI, I., BARALDI, V. & MELO, M. R. — Metodologia de radioisótopos "in vitro", cap. IX. Princípios básicos dos ensaios de saturação. Rev. Bras. Pat. Clin. (em publicação).
- 17 — REYNOSO, C., CHU, T.M., HOLYOKE, D. & col. CEA in patients with different cancers. JAMA 220:361, 1972.
- 18 — RUOSLAHTI, E. & SEPPALA, M. Studies of carcino-fetal proteins. 3. Development of a radioimmunoassay for α -fetoprotein. Demonstration of α -fetoprotein in serum of healthy human adults. Int. J. Cancer 8:374, 1971.
- 19 — SOROKIN, J.J., SUGARBAKER, P.H., ZAMCHECK, N. & col. — Serial carcinoembryonic antigen assays: use in detection of cancer recurrence. JAMA 228:49, 1974.
- 20 — STEVENS, D.T. & MACKAY, I.R. — Increased carcinoembryonic antigen in heavy cigarette smokers. Lancet 2:1238, 1973.
- 21 — THOMSON, D.M.P., KRUPPEY, J., FREEDMAN, S.O. & col. — The radioimmunoassay of circulating carcinoembryonic antigen of the human digestive system. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 64:161, 1969.
- 22 — ZAMCHECK, N. & KUPCHIK, H.Z. — The interdependence of clinical investigations and methodological development in the early evolution of assays for carcinoembryonic antigen. Cancer Res. 34:2131, 1974.