

Barlési F
Gimenez C
Torre J-P
Doddoli C
Mancini J
Greillier L
Roux F
Kleisbauer J-P

Valor prognóstico da associação de Cyfra 21-1, CEA e NSE em doentes com carcinoma pulmonar não de pequenas células em estágio avançado

Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer

No presente trabalho, o objectivo dos autores foi avaliar a importância da associação de um conjunto de marcadores tumorais séricos (Cyfra 21-1, CEA e NSE) no prognóstico de doentes com carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC) em estágio avançado, questionando se, em conjunto, teriam maior valor do que isoladamente.

Estudaram 264 doentes no período de Janeiro de 1994 a Dezembro de 2000, com o diagnóstico de CPNPC, estágio IIIB/IV, a quem, prospectivamente, colheram sangue para doseamento pré-terapêutico de Cyfra 21-1, de CEA (antígeno carcinoembrionário) e de NSE (neuroenolase específica), considerando como valores *cut-off*, respectivamente, 3,5 ng/ml, 10 ng/ml e 13 ng/ml. Os doentes em estágio IIIB foram submetidos a quimioterapia à base de cisplatina e etoposido, seguida de radioterapia (60Gy/30 fracções) e, em

estádio IV, a quimioterapia com cisplatina associada a vinorelbina, gemcitabina ou paclitaxel, num número máximo de seis ciclos.

Os doentes apresentavam uma idade mediana de 64 anos (mínima 27 e máxima 85), predominavam os carcinomas epidermóides, a maior parte apresentava um *performance status* (escala de ECOG) de 0-1 (PS) e 65% encontrava-se no estágio TNM de IV.

Em relação ao aumento pré-terapêutico dos marcadores tumorais avaliados, constatou-se que, em 18,5% dos casos, nenhum deles se encontrava elevado, enquanto em 13,2% se encontravam simultaneamente os três acima do valor *cut-off* (Cyfra 21-1: 23,5%; Cyfra 21-1+CEA: 9,8%; Cyfra 21-1+NSE: 6%; CEA:15%; CEA+NSE: 3,8%; NSE: 10,2%).

Pela análise univariada das sobrevidas, estudando os diferentes dados registados, constatou-se que a idade

(≥ 65 anos *vs* < 65 anos), o PS (2 *vs* 0-1), o estádio da doença (IV *vs* IIIB), o nível sérico pré-terapêutico de Cyfra 21-1 ($\geq 3,5$ ng/ml *vs* $< 3,5$ ng/ml) e o aumento pré-terapêutico dos três marcadores tumorais em conjunto revelaram-se como factores de prognóstico (diferenças estatisticamente significativas).

Pela análise multivariada das sobrevidas, o estádio TNM (IIIB *vs* IV) deixou de ter significado estatístico, o mesmo acontecendo ao CEA e ao NSE quando avaliados isoladamente, mantendo-se como factores de prognóstico a idade (≥ 65 anos *vs* < 65 anos), o PS (2 *vs* 0-1) e o aumento dos valores séricos pré-

-terapêuticos de Cyfra 21-1 ($\geq 3,5$ ng/ml *vs* $< 3,5$ ng/ml) e do conjunto dos três marcadores em estudo (Cyfra 21-1, CEA e NSE).

Deste modo, os autores concluem que a avaliação pré-terapêutica de Cyfra 21-1 ou de Cyfra 21-1, CEA e NSE em conjunto (mas não de CEA e NSE isolados) correlaciona-se com a sobrevida (prognóstico) dos doentes com CPNPC em estádios IIIB/IV, de modo significativo e independente, sugerindo que a sua variação poderá constituir um bom parâmetro na monitorização terapêutica destes doentes, conforme preconizado por outros investigadores ¹.

Comentário

Os autores partiram de conhecimentos adquiridos em outros trabalhos publicados que defendem, nomeadamente, que o aumento do Cyfra 21-1 é um factor de prognóstico independente nestes tumores, correlacionando-se bem com o TNM ² e com o PS, tendo sido, inclusive, recomendado por Pujol como co-variável a considerar em futuros ensaios clnicos¹; de que o aumento da NSE se acompanha de pior prognóstico nos CPNPC, apesar de revelarem maior sensibilidade à quimioterapia, provavelmente pelo seu componente neuroendócrino, constataoes cuja importância clínica ainda não está esclarecida, embora trabalhos recentes apontem para a sua utilidade^{3,4}; ou de que o aumento do CEA no é considerado um factor de prognóstico

nos CPNPC (facto não consensual), podendo ser importante na avaliação da resposta à quimioterapia e nos doentes operados ⁵.

Numa recente revisão sobre factores de prognóstico no CPNPC, indica-se o Cyfra 21-1 como determinante prognóstico certo, ou quase certo, enquanto o CEA e a NSE so prováveis ou muito prováveis ⁶.

O presente trabalho reforça o valor daquela citoqueratina como factor de prognóstico nestes tumores pulmonares, o que foi bem demonstrado pelos resultados de uma meta-análise que envolveu 2063 doentes com o diagnóstico de CPNPC, em que se constatou que os valores séricos pré-terapêuticos elevados de Cyfra 21-1 são acompanhados por um prognóstico negativo, independentemente da terapêutica instituída ⁴.

O aumento do Cyfra 21-1 é um factor de prognóstico independente nos CPNPC

O aumento da NSE acompanha-se de pior prognóstico nos CPNPC

Esses dados corroboram as recomendações emanadas da *Société de Pneumologie de Langue Française* (SPLF), onde se defende que a determinação do valor sérico de Cyfra 21-1 tem utilidade na avaliação pré-terapêutica desses tumores, comportando-se como factor de prognóstico independente ⁷.

Neste trabalho, sobre o qual recaiu a nossa leitura, o papel do CEA e da NSE, como factor de prognóstico no CPNPC em estágio avançado de doença, também sai reforçado quando aqueles marcadores se avaliam em conjunto com o Cyfra 21-1.

Apesar de, quando estudados isoladamente, não se terem mostrado de utilidade neste contexto, contrariamente ao que foi referido em relação ao NSE ³, a sua associação à citoqueratina acompanhou-se de utilidade incontestável, o que poderá constituir mais um parâmetro de avaliação pré-terapêutica e de monitorização dos doentes com CPNPC em estágio avançado.

Mensagem

- A determinação sérica pré-terapêutica de Cyfra 21-1 (isoladamente ou associada à do CEA e da NSE) constitui um bom parâmetro de avaliação prognóstica dos doentes com CPNPC em fase avançada.
- Essa determinação poderá ser encarada como uma co-variável a considerar na avaliação pré-terapêutica destes doentes.

Bibliografia

1. Pujol J, Boher J, Grenier J, *et al.* Cyfra 21-1, neuron specific enolase and prognosis of non-small cell lung cancer: prospective study in 621 patients. *Lung Cancer* 2001; 31: 221-231.
2. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* 1997; 111: 1710-1717.
3. Ferrigno D, Buccheri G, Giordano C. Neuron-specific enolase is an effective tumour marker in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41: 311-320.
4. Pujol J-L, Molinier O, Ebert W, Daurès J-P, Barlési F, Buccheri G, Paesmans M, Quoix E, Moro-Sibilot D, Szturmowicz M, Bréchet J-M, Muley T, Grenier J. Cyfra 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients. *Br J Cancer* 2004; 90: 2097-2105.
5. Sakao Y, Tomimitsu S, Takeda Y, Natsuaki M, Itob T. Carcinoembryonic antigen as a predictive factor for post-operative tumour relapse in early-stage lung adenocarcinoma. *Eur J Cardio-thorac Surg* 2004; 25: 520-522.
6. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18:187-201.
7. Société de Pneumologie de Langue Française. Recommandations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques dans la prise en charge des cancers bronchiques primitifs. *Rev Mal Respir* 1997; 14 (3S) : 5- 9.

Renato Sotto-Mayor
05.02.22

O aumento do CEA não é considerado um factor de prognóstico nos CPNPC (...) podendo ser importante na avaliação da resposta à quimioterapia e nos doentes operados