

As Nossas Leituras

Our Readings

Coordenador: Renato Sotto-Mayor

F Barlési
C Tchouhadjian
C Doddoli
J-P Torre
P Astoul
J-P Kleisbauer

Os níveis séricos de Cyfra 21-1 são factores preditivos da sobrevida dos doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células submetidos a gefitinib como terapêutica de terceira linha.

Cyfra 21-1 level predicts survival in non-small-cell lung cancer patients receiving gefitinib as third-line therapy.

No presente trabalho, os autores apontam os resultados de um estudo prospectivo em que avaliaram os níveis séricos pré-terapêuticos de Cyfra 21-1 em doentes com carcinoma pulmonar de não pequenas células (CPNPC) medicados com gefitinib após falência terapêutica de dois ou mais esquemas de quimioterapia (Qt), sendo um deles, pelo menos, à base de sais de platina. Os doentes (n = 53) foram avaliados sistematicamente com base em exame clínico e TC tóraco-abdominal e crânio-encefálica. A classificação histológica dos tumores foi aprovada pela OMS e a discriminação do *performance status* (PS) esteve de acordo com a escala de ECOG.

Considerou-se valor sérico elevado de Cyfra 21-1 quando este se mostrou igual ou superior a 3,5 ng/ml, de acordo com o que foi definido por Reinmuth *et al*¹.

A população estudada tinha uma idade mediana de 60 anos, todos os doentes

apresentavam história de exposição tabágica activa e, na totalidade, tinham sido submetidos a Qt de primeira linha com um esquema que incluía um agente platínico.

Em primeira ou segunda linhas, 92,1% dos doentes receberam ainda um fármaco de terceira geração (gemcitabina, docetaxel ou paclitaxel).

Encontraram-se 70,6% de respostas terapêuticas ao gefitinib (resposta parcial = 11,7% e estabilização da doença = 58,9%), sendo a sobrevida mediana dos doentes falecidos até à realização da análise (n = 33) de 4 meses (1 a 20 meses).

Dos factores de prognóstico estudados seleccionaram-se aqueles (PS, perda de peso, níveis séricos dos enzimas hepáticos, níveis séricos de Cyfra 21-1, contagem de leucócitos e presença de reacção cutânea) com $p < 0,20$ (análise univariada) para entrarem no modelo de regressão de Cox (análise multivariada), que mostrou que a ocorrência de reacção cutânea ($p = 0,004$) tinha um impacto favorável na sobrevida dos doentes, enquanto valores séricos elevados de Cyfra 21-1 ($\geq 3,5$ ng/ml) se acompanharam de uma menor sobrevida ($p = 0,02$).

Br J Cancer 2005; 92: 13-14

O fármaco gefitinib (...) foi indicado como terapêutica de terceira linha² em doentes com CPNPC em progressão após esquemas de Qt que incluíram sais de platina e docetaxel

Comentário

Recentemente, o fármaco gefitinib, um composto anilinoquinazolina, inibidor da tirosino-quinase do factor de crescimento epidérmico (EGFR), foi indicado como terapêutica de terceira linha² em doentes com CPNPC em progressão após esquemas de Qt que incluíram sais de platina e docetaxel. Apesar de se terem reconhecido factores genéticos ligados à resposta terapêutica com gefitinib, como mutações no receptor do gene EGFR^{3,4,5,6}, na prática clínica a sua determinação não está acessível, o que levou os autores a considerarem a hipótese de os valores séricos de Cyfra 21-1 poderem ser de alguma ajuda neste campo, na sequência do resultado de uma meta-análise recente⁷ que demonstrou que aquela citoqueratina isoladamente tem valor prognóstico nos doentes com CPNPC em estágio avançado, o que também foi defendido quando associada a outros marcadores tumorais, como o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a neuroenolase específica (NSE)⁸.

No trabalho que analisámos, o valor prognóstico isolado do Cyfra 21-1 foi superior ao dos factores clássicos⁹, como o PS, a perda de peso, a contagem de leucócitos ou os níveis séricos de enzimas hepáticas.

Estudos prévios que abordaram o valor de vários determinantes prognósticos na resposta à terapêutica com gefitinib^{10,11} têm apontado resultados contraditórios no que diz respeito a variáveis como o sexo dos doentes (terá, segundo alguns, melhor prognóstico no sexo feminino), o PS e a expressão de EGFR, mas são mais consistentes, apontando melhores sobrevidas em caso de carcinomas bronquíolo-alveolares, em doentes não fumadores¹² ou quando se constata *rasb* cutâneo como reacção ao fármaco (como no

presente trabalho), o que, contudo não é aceite por todos¹³.

Neste estudo, aponta-se a utilidade da determinação dos valores séricos da citoqueratina Cyfra 21-1 para a avaliação prognóstica dos doentes com CPNPC submetidos a gefitinib em terceira linha terapêutica. Defende-se, ainda, que a indicação daquele fármaco deverá ser ponderada quando se constata valores séricos de Cyfra 21-1 superiores a 3,5 ng/ml, dado o diminuto efeito do gefitinib na sobrevida desse grupo de doentes.

Mensagem

- A determinação sérica pré-terapêutica de Cyfra 21-1 tem-se revelado um útil factor de prognóstico nos doentes com CPNPC em estágio avançado
- Valores séricos elevados de Cyfra 21-1 poderão fazer prever uma deficiente resposta terapêutica ao gefitinib em terceira linha, devendo ser avaliada a indicação deste produto nesses casos.

Bibliografia

1. Reinmuth N, Brandt B, Semik M, Kunze WP, Achatz R, Sheld HH, Broermann P, Berdel WE, Macha HN, Thomas M. Prognostic impact of Cyfra 21-1 and other serum markers in completed resected non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 36: 265-270.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, Sause W, Smith TJ, Baker Jr S, Olak J, Stover D, Strawn JR, Turrisi AT, Somerfield MR, American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline update 2003. *J Clin Oncol* 2004; 22: 330-353.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, Harris PL, Haserlat SM, Supko JG, Haluska FG, Louis DN, Christiani DC, Settleman J, Haber DA. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness

- of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
4. Paez JG, Janne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, Herman P, Kaye FJ, Lindeman N, Boggon TJ, Naoki K, Sasaki H, Fujii Y, Eck MJ, Sellers WR, Johnson BE, Meyerson M. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
5. Han S-W, Kim T-Y, Hwang PG, Jeong S, Kim J, Choi IS, Oh D-Y, Kim JH, Chung DH, Im S-H, Kim YT, Lee JS, Heo DS, Bang Y-J, Kim NK. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:2493-2501.
6. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions. *J Clin Oncol* 2005; 23:2556-2568.
7. Pujol JL, Molinier O, Ebert W, Daures JP, Barlesi F, Buccheri G, Paesmans M, Quoix E, Moro-Sibilot D, Szturmowicz M, Brechet JM, 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.
8. Barlési F, Gimenez C, Torre JP, Doddoli C, Mancini J, Greillier L, Roux F, Kleisbauer JP. Prognostic value of combination of Cyfra 21-1, CEA and NSE in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Respir Med* 2004; 98:357-362.
9. Buccheri G, Ferrigno D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18:187-201.
10. Shah NT, Kris MG, Pao W, Tyson LB, Pizzo BM, Heinemann M-H, Ben-Porat L, Sachs DL, Heelan TR, Miller VA. Practical management of patients with non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23:165-174.
11. Berghmans T, Meert AP, Martin B, Ninane V, Sculier J-P. Prognostic role of epidermal growth factor receptor in stage III nonsmall cell lung cancer. *Eur Respir J* 2005; 25:329-335.
12. Miller VA, Kris MG, Shah N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, Krug LM, Pao W, Rizvi N, Pizzo B, Tyson L, Venkatraman E, Ben-Porat L, Memoli N, Zakowski M, Rusch V, Heelan RT. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:1103-1109.
13. van Zandwijk N. Tolerability of gefitinib in patients receiving treatment in everyday clinical practice. *Br J Cancer* 2003; 89(suppl 2):S9-S14.

Renato Sotto-Mayor

05.05.18