

também permite afirmar que a febre pós-broncoscopia não obriga sempre a tratamento de urgência e que não influencia a sobrevida deste grupo de doentes. Contudo, o tratamento etiológico, orientado pelos exames bacteriológicos culturais do lavado brônquico, pode ser útil prevenindo os episódios de febre de determinados doentes que complicam a quimioterapia.

#### MENSAGEM

- As bactérias patogénicas podem colonizar os doentes com cancro do pulmão sem aparecimento de sintomas
- O isolamento e tratamento das bactérias patogénicas neste grupo de doentes não altera a sua sobrevida
- A prevenção dos quadros febris durante a quimioterapia diminui as complicações, pelo que o diagnóstico etiológico das colonizações pulmonares e o seu tratamento são importantes

**Palavras-chave:** Lavagem brônquica, cancro do pulmão, febre, bactéria.

#### BIBLIOGRAFIA

- PISANI P, PARKIN DM, FERLAY J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993; 55:891-903
- INAGAKI J, RODRIGUEZ V, BODEY GP. Causes of death in cancer patients. *Cancer* 1974; 33:568-573
- NAGATA N, NIKAIKO Y, KIDO M, et al. Terminal pulmonary infections in patients with lung cancer. *Chest* 1993; 103:1739-1742
- NINANE V. Bronchoscopic invasive diagnostic techniques in the cancer patients. *Curr Opin Oncol* 2001; 13:236-241

J. Rosal Gonçalves, 04.11.05

## O Cyfra 21-1 é um determinante prognóstico no carcinoma pulmonar não de pequenas células (CPNPC): resultado de uma meta-análise que incluiu 2063 doentes

**Cyfra 21-1 is a prognostic determinant in non-small-cell lung cancer: results of a meta-analysis in 2063 patients**

PUJOL J-L, MOLINIER O, EBERT W, DAURÈS J-P, BARLÉSI F, BUCCHERI G, PAESMANS M, QUOIX E, MORO-SIBILOT D, SZTURMOWICZ M, BRÉCHOT J-M, MULEY T, GRENIER J

*Br J Cancer* 2004; 90: 2097-2105

#### RESUMO

O objectivo da presente meta-análise foi determinar o valor prognóstico de níveis séricos pré-terapêuticos elevados de Cyfra 21-1, ajustados a co-variáveis clássicas no CPNPC.

Baseou-se em elementos registados em bases de dados de estudos controlados (período de 1993 a 2001), publicados e não publicados, apresentados na forma de *abstracts* ou incluídos em palestras, conferências ou outras apresentações, que tinham como principal *end point* a determinação do valor prognóstico dos níveis séricos pré-terapêuticos elevados de Cyfra 21-1, cotejados com outras variáveis prognósticas no CPNPC (estádio TNM, PS, e outras) e em que se teve, também, em atenção o tipo de tratamento instituído (cirurgia *versus* não cirurgia).

Foram seleccionadas nove instituições que seguiram 2063 doentes com CPNPC por um período compreendido entre 27 e 78 meses.

A sobrevida foi definida como o tempo decorrido entre a data da determinação do valor sérico pré-terapêutico de Cyfra 21-1 até à data da morte do doente. Considerou-se como valor *cut-off* do mar-

cadador os 3,6 ng/ml; os doentes foram divididos em dois grupos etários, acima e abaixo da mediana de idades, isto é, dos 63 anos.

Os elementos colhidos foram analisados estatisticamente utilizando-se o método de Kaplan-Meier para a determinação da distribuição das sobrevidas, enquanto na análise univariada teve-se em conta o teste *log-rank* e no estudo da regressão multivariada o modelo de Cox.

Na série apresentada predominou o sexo masculino (84%), estando 51% dos doentes com um PS de 0-1; 70% dos doentes estavam incluídos no estágio IIIB (27%) ou IV (43%); 50% eram carcinomas epidermóides, só 21% foram submetidos a terapêutica cirúrgica e 49% revelaram valores pré-terapêuticos de Cyfra 21-1 acima de 3,6 ng/ml.

Pela análise univariada das sobrevidas, constatou-se que estas foram piores no grupo com Cyfra 21-1 aumentado, sendo outros factores de pior prognóstico o estágio avançado da doença (TNM), o  $PS \geq 2$ , e a idade superior a 63 anos; por esta avaliação, os grupos histológicos do tumor e o sexo dos doentes não se revelaram factores de prognóstico.

A análise multivariada das sobrevidas de toda a população estudada confirmou o valor pré-terapêutico elevado de Cyfra 21-1 como factor prognóstico negativo, sendo também factores de pior prognóstico o estágio da doença e o PS; aqui, a idade não se mostrou como determinante prognóstico negativo, mas, no grupo acima dos 63 anos, houve a tendência para que tal acontecesse.

Por essa mesma análise, observou-se que, nos doentes não cirúrgicos, eram factores de prognóstico negativos a idade, o aumento do valor sérico pré-terapêutico de Cyfra 21-1, o estágio da doença e o PS, enquanto nos doentes cirúrgicos tal não ocorria com a idade e o PS.

Em face dos dados apresentados, os autores concluem que a determinação sérica pré-terapêutica dos valores de Cyfra 21-1 é uma variável a considerar na avaliação prognóstica dos doentes com

CPNPC, independentemente da terapêutica instituída, existindo concordância entre a presente meta-análise e os dados individuais das diferentes instituições seleccionadas, o que é um forte argumento de que se trata de um verdadeiro determinante prognóstico.

## COMENTÁRIO

Os factores de prognóstico clássicos incluem o estágio anatómico da doença (TNM), o *performance status* (PS) e outras condições, como a idade, o sexo, a perda de peso (W) e o(s) local(ais) de metastização <sup>1</sup>.

Contudo, os tumores malignos do pulmão apresentam uma grande heterogeneidade no seu comportamento evolutivo, pelo que são necessárias outras variáveis que permitam determinar os casos com pior prognóstico e que, de algum modo, possam influenciar a respectiva programação terapêutica.

Das variáveis biológicas, com bem demonstrado valor prognóstico no cancro do pulmão, podem citar-se os níveis séricos elevados de fosfatase alcalina ou de desidrogenase láctica (LDH), a hiperleucocitose ou a hiponatremia <sup>1</sup>. Mais recentemente <sup>2</sup>, indicam-se também como factores de prognóstico a ploidia, as mutações p53, ou o aumento de expressão da proteína bcl-2, cuja aplicação, na prática clínica, ainda não é rotineira, pela complexidade (e custos) das técnicas envolvidas na sua manipulação, mas sobre os quais recai um interesse sucessivamente crescente pelas implicações que potencialmente acarretam na área dos chamados novos alvos terapêuticos.

Dentro da problemática do estudo dos marcadores tumorais séricos, acessíveis na prática clínica diária, tem tomado um lugar de crescente interesse a determinação do valor sérico pré-terapêutico de alguns, como é o caso da citoqueratina Cyfra 21-1, cujo valor, como factor de prognóstico nos CPNPC, tem sido objecto de múltiplos trabalhos, de resultados nem sempre concordantes.

Daí o relevo da presente meta-análise, que vem confirmar a importância desse marcador tumoral como determinante prognóstico nos CPNPC.

Enquanto as recomendações da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS) não indicam qualquer marcador tumoral na avaliação pré-terapêutica dos CPNPC<sup>3</sup>, nas recomendações da *Société de Pneumologie de Langue Française* (SPLF)<sup>4</sup>, o Cyfra 21-1 é apontado como tendo valor na avaliação pré-terapêutica deste grupo de tumores, onde revela valor prognóstico independente.

Estas afirmações são feitas com base em estudos prospectivos de grupos de doentes, mas questiona-se o seu interesse clínico, caso a caso, não sendo indicado como factor de prognóstico isolado<sup>4</sup>.

Por outro lado, numa revisão de 500 trabalhos publicados<sup>5</sup>, defende-se que os marcadores tumorais não têm lugar na avaliação prognóstica dos doentes com CPNPC, o que não está de acordo com outros que afirmam que o Cyfra 21-1 se correlaciona bem com o TNM e o PS, constituindo um factor de prognóstico independente, e recomendando-o, mesmo, como uma co-variável a incluir em futuros ensaios clínicos<sup>6</sup>.

A meta-análise que apresentámos vem reforçar a opinião de que os valores séricos pré-terapêuticos elevados de Cyfra 21-1, nos CPNPC, constituem um factor de prognóstico isolado, independentemente do estágio da doença e da terapêutica instituída, reforçando as conclusões de outro publicado recentemente<sup>7</sup>, em que esse marcador tumoral se revelou também nesse grupo de tumores, em estádios IIIB/IV, como um factor de prognóstico, quer isoladamente, quer quando associado a dois outros, o antigénio carcinoembrionário (CEA) e a neuroenolase específica (NSE).

Nos doentes cirúrgicos, o valor pré-terapêutico elevado de Cyfra 21-1, eventualmente, poderá indicar a necessidade de quimioterapia adjuvante, o que poderá ser mais um argumento a reforçar as conclusões do projecto IALT<sup>8</sup>, em que se defende que aquela abordagem terapêutica poderá

ser útil, também, nos estádios mais localizados da doença.

#### MENSAGEM

- O Cyfra 21-1 poderá ser encarado como uma co-variável a considerar na avaliação pré-terapêutica dos doentes com CPNPC.
- Valores séricos pré-terapêuticos elevados de Cyfra 21-1 são um factor de prognóstico negativo nos doentes com CPNPC, independentemente da terapêutica instituída.

#### BIBLIOGRAFIA

1. BUCCHERI G, FERRIGNO D. Prognostic factors. *Hematol Oncol Clin N Am* 2004; 18: 187-201.
2. BRUNDAGE MD, DAVIES D, MACKILLOP WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest* 2002; 122: 1037-1057.
3. AMERICAN THORACIC SOCIETY and EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. Pretreatment evaluation of non-small-cell lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 320-332.
4. 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.
5. WATINE J, CHARET CH. Faut-il suivre les sociétés sauvants de pneumologie dans leurs recommandations concernant l'utilisation des marqueurs tumoraux sériques pour l'évaluation pronostique des cancers bronchiques primitifs non à petites cellules? *Rev Mal Respir* 1999; 16 : 139-149.
6. 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.
7. BARLÉSI F, GIMENEZ C, TORRE J-P, DODDOLI C, MANCINI J, GREILLIER L, ROUX F, KLEISBAUER J-P. 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.
8. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 351-360.

Renato Sotto-Mayor, 04.11.25