

ARTIGO ORIGINAL

Utilidade dos marcadores tumorais no acompanhamento de doentes com carcinoma brônquico

ROBALO CORDEIRO C¹, MESQUITA L², MARTINS Y³, DOURADO M⁴, SOUSA A⁵, PEGO A⁶, LOUREIRO MC⁷,
ROBALO CORDEIRO AJA⁸, AZEVEDO-BERNARDA R⁹

Instituto de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Coimbra (FMC)
Serviço de Pneumologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (HUC)

RESUMO

Os autores descrevem dois estudos de Marcadores Tumorais realizados no Instituto de Patologia Geral da Faculdade de Medicina de Coimbra, em colaboração com o Serviço de Pneumologia dos HUC.

Num primeiro trabalho, em que se dosearam CEA, NSE, SCC, CA19.9 e CA125, em 58 doentes com Carcinoma Brônquico (CB), em 29 indivíduos saudáveis e em 15 doentes com Tuberculose Pulmonar (TP), apenas se realizaram estudos de especificidade e de sensibilidade (isolada e em painéis de marcadores).

No segundo trabalho realizaram-se doseamentos de CEA, NSE, TPS, CYFRA 21.1., e SCC, no soro, em líquidos de lavagem broncoalveolar e em líquidos pleurais, em 24 doentes com CB, em 9 doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), em 8 doentes com TP e em 14

(1) Assistente de Patologia Geral da FMC e Assistente Hospitalar de Pneumologia dos HUC

(2) Técnico Superior do Instituto de Patologia Geral da FMC

(3) Interna de Pneumologia dos HUC

(4) Assistente Estagiária de Patologia Geral da FMC

(5) Assistente Hospitalar Eventual de Pneumologia dos HUC

(6) Assistente Hospitalar de Pneumologia dos HUC

(7) Chefe de Serviço de Pneumologia dos HUC

(8) Professor Catedrático da FMC e Director do Serviço de Pneumologia dos HUC

(9) Professor Catedrático da FMC e Director do Instituto de Patologia Geral da FMC

Recebido para publicação em 95.6.12

Aceite para publicação em 95.7.25

individuos saudáveis; acompanhou-se 12 doentes em terapêutica citostática e 4 doentes submetidos a intervenção cirúrgica.

Dos resultados obtidos salientam-se diferenças significativas nos valores obtidos, com o TPS, no soro, comparando os doentes com CB, quer com todo o grupo controlo (DPOC e saudáveis), - $p=0.007$ -, quer apenas com os indivíduos saudáveis - $p=0.0007$ -; na comparação dos níveis séricos dos doentes com DPOC com os dos indivíduos saudáveis, igualmente se registaram diferenças significativas para o TPS- $p=0.002$ -, bem como para o CEA - $p=0.0004$ - e para o CYFRA 21.1. - $p=0.04$.

Das correlações histopatológicas, apenas o CEA revelou níveis significativamente elevados - $p=0.02$ - em adenocarcinomas, relativamente aos outros tipos.

Verificaram-se diferenças significativas, para os doentes com e sem metástases a distância, nos valores de CEA - $p=0.01$ -, bem como, no que diz respeito ao TPS, nos doentes estadiados até ao grupo IIIa, relativamente aos estadios IIIb e IV - $p=0.02$ -. Do acompanhamento dos doentes em quimioterapia e cirurgia, retiram-se úteis sugestões, que se discutem.

Relativamente aos estudos nos líquidos de lavagem broncoalveolar, e embora se verifiquem elevações dos valores dos marcadores, não é possível, pela discrepância dos resultados, estabelecer quaisquer diferenças estatísticas; no entanto, na comparação dos valores, neste meio, entre os doentes com CB e os doentes com TP, regista-se perfeita correlação relativamente aos CEA, NSE, CYFRA 21.1 e TPS.

Igualmente nos líquidos pleurais se regista uma tendência para a elevação dos níveis nas pleurisas neoplásicas relativamente às de etiologia tuberculosa.

Assim, conclui-se pela utilidade da utilização de marcadores tumorais no CB, essencialmente na avaliação da resposta terapêutica, no prognóstico e em estudos em diversos meios biológicos.

Palavras-chave: Carcinoma Brônquico, Marcadores Tumorais, Lavagem Broncoalveolar.

ABSTRACT

Two studies on Tumour Markers performed in the Instituto de Patologia Geral of the Medicine Faculty of Coimbra in collaboration with Pneumologic Clinic of the University Hospital are reported.

In the first one, serum levels of CEA, NSE, SCC, CA 19.9 and CA 125 were studied in 58 patients with Bronchial Carcinoma (BC), in 15 patients with Pulmonary Tuberculosis (PT) and in 29 healthy subjects (HS); in these cases, specificity and sensitivity studies were evaluated, in isolated markers or in pannels.

In the other research, the levels of CEA, NSE, TPS, CYFRA 21.1 and SCC were studied in serum, in bronchoalveolar lavage fluid and pleural fluid of 24 BC, 9 Chronic Pulmonary Obstructive Diseases (COPD), 8 PT and 14 HS; 12 patients were submitted to chemotherapy and 4 to surgery.

Significant difference were found in some cases: 1) between the TPS serum levels of BC and either CPOD plus HS or HS alone; 2) between TPS, CEA and CYFRA 21.1 serum levels of patients with CPOD and of HS; 3) between CEA serum levels of adenocarcinomas and of other histopathologic types; 4) between CEA serum levels of BC with or without metastasis; 5) between serum TPS of BC till to IIIa stage and of

IIIb and IV stages. Suggestions concerning BC under chemotherapy and surgery were usefull and are discussed.

The more relevant data concerning the studies in bronchoalveolar lavage fluids were the correlations, between the patients with BC and with PT of the values of CEA, NSE, TPS and CYFRA 21.1.

In pleural fluids, a tendency to higher values of Tumour Markers was observed in tumoral than in tuberculous cases.

In conclusion, Tumour Markers were usefull in several perspectives of BC, namely in prognosis and in the evaluation of the therapeutics.

Key-words: Lung Cancer, Tumoral Markers, Bronchoalveolar Lavage.

INTRODUÇÃO

Os marcadores tumorais bioquímicos, cuja aplicação clínica no diagnóstico de neoplasia teve o seu início nos anos 60, com o recurso aos CEA e Alfa-Fetoproteína, assumem, actualmente, maior utilidade na monitorização da terapêutica e como factores de prognóstico.

De facto, na ausência de substâncias capazes de preencher as características ideais de marcação tumoral - e que, para diversos autores (18,25,45,50,51), se situariam, quer no aumento patológico apenas na presença de neoplasia e na manutenção de valores normais na sua ausência, quer na correlação dos níveis do marcador com o tipo histológico, o volume de massa tumoral, a extensão e/ou localização da neoplasia, o prognóstico, a evolução da doença e a resposta terapêutica, quer na reprodutibilidade (reflectida na capacidade de produção do marcador de células tumorais em cultura tecidual), quer na exequibilidade (traduzida numa metabolização e semi-vida compatíveis com a sua detecção), quer na sua utilidade (evidenciada por uma vantagem face a métodos invasivos e numa boa relação custo-benefício) -, tem-se recorrido, para estudos de sensibilidade e especificidade, a painéis de marcadores (16,45).

Assim, no Instituto de Patologia Geral, realizamos os estudos que a seguir se desenvolvem, não apenas numa perspectiva diagnóstica - com o recurso aos referidos painéis -, mas também com intuits prognósticos, de avaliação terapêutica (citostática ou cirurgi-

ca), e, igualmente, de valorização da análise de diversos produtos biológicos, recorrendo, para esse efeito, ao material humano do Serviço de Pneumologia dos HUC.

POPULAÇÃO

Num estudo inicial avaliamos 58 doentes com Carcinoma Brônquico (CB), com a seguinte distribuição histológica: 34 epidermoides, 13 neuroendócrinos e 11 adenocarcinomas, como se pode observar na Fig. 1.



Fig. 1 - População e marcadores tumorais utilizados num estudo inicial, exclusivamente sérico

Utilizamos, como grupo controlo, 29 indivíduos saudáveis e 15 doentes com Tuberculose Pulmonar (TP).

No segundo estudo (Fig. 4) avaliamos 21 doentes com CB, sendo 17 do sexo masculino e 4 do sexo feminino, com uma média de idades de 59.9 ± 11.5 anos, e com a seguinte distribuição histológica: 12 epidermóides, 6 adenocarcinomas e 3 neuroendócrinos.

Utilizamos, como grupo controlo, 14 indivíduos saudáveis, sendo 8 do sexo feminino e 6 do sexo masculino, com uma média de idades de 35 ± 10.7 anos e 9 doentes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC), sendo 7 do sexo masculino e 2 do sexo feminino, com uma média de idades de 69.3 ± 13.8 anos. Estudamos, também, 8 doentes com TP (5 apenas com compromisso pulmonar e 3 com tuberculose pleuro-pulmonar), sendo 3 do sexo masculino e 5 do sexo feminino, com uma média de idades de 48.2 ± 4.9 anos e 3 doentes com pleuritis neoplásicas (de carcinoma brônquico), todos do sexo feminino e com uma média de idades de 58.4 ± 12.5 anos.

METODOLOGIA

No primeiro estudo, doseamos apenas no sangue periférico, os seguintes marcadores bioquímicos, utilizando os valores de cut-off e as técnicas que se discriminam:

- CEA: cut-off = $7.5 \mu\text{g/ml}$; método imunoradiométrico-IRMA (Pharmacia)
- NSE: cut-off = 12 ng/ml ; método imunoradiométrico-IRMA (Pharmacia)
- SCC: cut-off = 1.5 ng/ml ; método imunomicroenzimático-MEIA (Imx-Abbott)
- CA 19.9: cut-off = 37 U/ml ; método imunomicroenzimático-MEIA (Imx-Abbott)
- CA 125: cut-off = 35 U/ml ; método imunomicroenzimático-MEIA (Imx-Abbott)

Realizamos, apenas, neste trabalho, estudos, quer de especificidade, quer de sensibilidade isolada ou com agrupamento em painéis de marcadores.

Para o segundo estudo doseamos, para além do

CEA, NSE, e SCC, os marcadores TPS e CYFRA 21.1, utilizando os cut-offs e as técnicas que se discriminam:

- TPS: cut-off = 80 U/l ; método imunoradiométrico-IRMA (Bekí Diagnostics AB)
- CYFRA 21.1: cut-off = 3.3 ng/ml ; método ELSA (Cis Bio International)

Fizeram-se doseamentos, quer no sangue periférico (em 21 doentes com CB, em 14 indivíduos saudáveis e em 9 doentes com DPOC), quer no Líquido de Lavagem Broncoalveolar (em 11 doentes com CB, em 1 doente com DPOC, e em 5 doentes com TP), quer no Líquido Pleural (em 3 doentes com tuberculose pleuro-pulmonar e em 3 doentes com pleuritis neoplásica).

Acompanharam-se 12 doentes em quimioterapia, com doseamentos dos diversos marcadores, quer antes do início da terapêutica, quer aos 3º e 5º ciclos (sempre imediatamente antes da introdução dos citostáticos).

Acompanharam-se, igualmente, 4 doentes submetidos a terapêutica cirúrgica, com doseamentos dos marcadores, quer antes do acto operatório, quer aos 10º e 30º dias do pós-operatório.

No estudo estatístico utilizou-se o teste t de Student.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Relativamente ao trabalho inicial, a análise das especificidades respectivas alcançadas pelos diversos marcadores ensaiados (Fig. 2), revelou valores mais elevados para o SCC e o CA 125, com percentagens de 87.5% para ambos, registando-se a percentagem mínima, de 68.7% para o CA 19.9, o que está sensivelmente de acordo com os valores habitualmente referidos na literatura.

Já nos estudos de sensibilidade, revelou-se como melhor marcador o NSE, com 54%, apresentando o CA 125 a percentagem mais baixa de 38%.

Mas, recorrendo ao agrupamento sucessivo dos



Fig. 2 - Resultados da especificidade e sensibilidade dos diversos marcadores, no estudo inicial.

diversos marcadores, relativamente à sensibilidade, verificou-se que a associação de CEA, SCC e NSE atingiu percentagens de 91%, não ultrapassáveis pela adição de mais um ou dois marcadores (Fig. 3). É, aliás, reconhecido por diversos autores, a utilidade do recurso a painéis de marcadores tumorais, quer por fornecer uma informação mais completa (16), quer por aumentar consideravelmente a sensibilidade dos estudos (45), embora, naturalmente, à custa de uma perda de especificidade.

No segundo trabalho obtivemos especificidades bastante elevadas para todos os marcadores utilizados - com excepção do SCC, que apresentou apenas

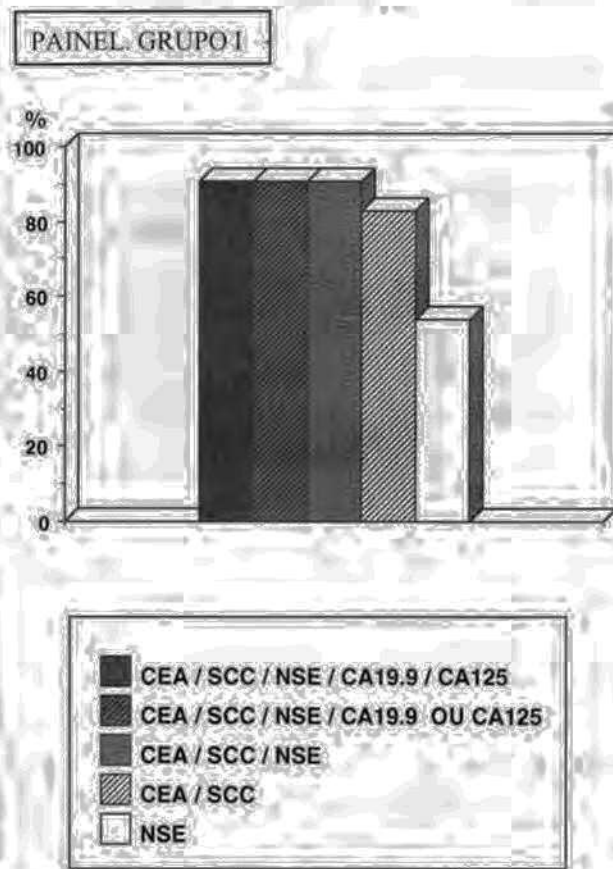


Fig. 3 - Resultados da utilização de painéis de marcadores, relativamente a sensibilidade, no estudo inicial.

percentagens de 33,3%, confirmando a baixa especificidade deste marcador encontrado por diversos autores (14,17), realçando-se os valores de 90,4% para o CYFRA 21.1 e de 88,2% para o CEA, respectivamente (Fig. 5).

No estudo das sensibilidades, os resultados encontrados foram, igualmente, bastante mais satisfatórios que no trabalho inicial, salientando-se a elevada percentagem (80,9%) alcançada pelo TPS, bem como o valor de 61,9% referente ao CYFRA 21,1., números pouco usuais em estudos de marcadores bioquímicos no carcinoma brônquico.

Recorrendo ao mesmo método de associação sequencial de marcadores, se verificou que a utilização simultânea de apenas duas substâncias, NSE e TPS, atingiu os valores máximos de sensibilidade

MARCADORES TUMORAIS

GRUPO II

MATERIAL	n	Soro	LBA	LP	Sexo	Idade
Carcinoma Brônquico	21	21	11		17M+4F	59,9 ± 11,5
Grupo controlo						
Normais	14	14			6M+8F	35 ± 10,7
DPOC	9	9	1		7M+2F	69,3 ± 13,8
Tuberculose Pulmonar	8		5	3	3M	48,2 ± 4,9
Citologias positivas	3			3	3F	58,4 ± 12,5

CEA, NSE, TPS, CYFRA 21.1, SCC

Tipos Histológicos: EP = 12 + AD = 6 + NE = 3
 Quimioterapia: 12
 Cirurgia: 4

Fig. 4 - Descrição da população do segundo estudo, que incluiu doseamentos no soro, no líquido de lavagem broncoalveolar (LBA) e no líquido pleural (LP); marcadores tumorais utilizados; caracterização histológica e quantificação dos doentes acompanhados durante quimioterapia e cirurgia.

(90,4%), não modificáveis pela inclusão de mais um, dois ou três marcadores (Fig. 6).

Do tratamento estatístico referente à comparação dos valores séricos entre os doentes com CB e o grupo controlo (DPOC e normais), apenas no TPS se encontrou correlação significativa - $p = 0,007$ -, o que aconteceu, aliás, também, quando se comparou os valores dos doentes com CB apenas com os do grupo de indivíduos saudáveis - $p = 0,0007$ - (Fig. 7). De realçar, nesta figura, a verificação de que 100% dos valores encontrados no grupo normal se situavam abaixo do cut-off por nós utilizado para este marcador.

Comparando, no grupo controlo, os valores séricos dos diversos marcadores, entre os doentes com DPOC e os indivíduos saudáveis, verificou-se, igualmente,

GRUPO II

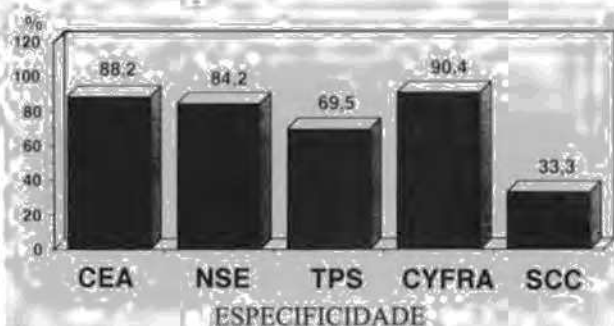


Fig. 5 - Resultados da especificidade e sensibilidade dos diversos marcadores, no segundo estudo.

correlação estatisticamente significativa - $p = 0,002$ - relativamente ao TPS, o mesmo acontecendo, quer em relação ao CYFRA 21.1 - $p = 0,04$ - quer, com valores altamente significativos, ao CEA - $p = 0,0004$ (Fig. 8).

Estes resultados podem sugerir, quer a existência de alterações epiteliais precoces, quer a definição de grupos com eventual tendência para o desenvolvimento de malignidade, na linha do que Athanassiadou afirmou (4), ao descrever aumentos da expressividade de CEA e de queratinas, na expectoração de indivíduos fumadores com metaplasia epidermóide, com valores de crescente significado na transição de metaplasia simples para metaplasia atípica.

Também Silva A. e colaboradores (49), encontraram aumentos estatisticamente significativos - $p < 0,002$ -, quando compararam a taxa sérica de CEA de 31 indivíduos em risco para o desenvolvimento de CB, com a de um grupo de 35 pessoas saudáveis.

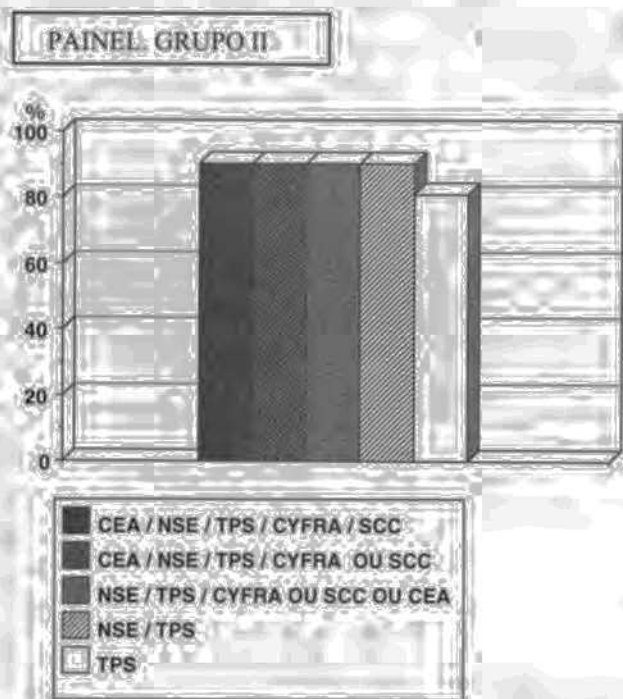


Fig. 6 - Resultados da utilização de painéis de marcadores, relativamente à sensibilidade, no segundo estudo.

No que respeita a associações preferenciais dos marcadores analisados, com os diversos tipos histológicos de CB, nos doentes avaliados, apenas se regista, com significado estatístico - $p = 0.02$ - a elevação dos valores do CEA nos adenocarcinomas, quando comparados com os dos restantes tipos de neoplasia (Fig. 9).

Verificou-se, igualmente, embora sem correlação estatística significativa, a habitual tendência para a elevação dos valores, quer do SCC no carcinoma epidermoide, quer do NSE nos tumores neuroendócrinos.

Justifica-se, pela eventual indicação cirúrgica e consequente significado prognóstico, a distinção entre os estadios IIIa e IIIb, nos tumores pulmonares não neuroendócrinos. Assim, comparando os níveis séricos dos diversos marcadores por nós avaliados, até ao estágio IIIa, inclusivé, com os dos estadios IIIb e IV, apenas relativamente ao TPS se obteve diferenças estatisticamente significativas - $p = 0.027$ - (Fig. 10), não se confirmando dados recentes de outros

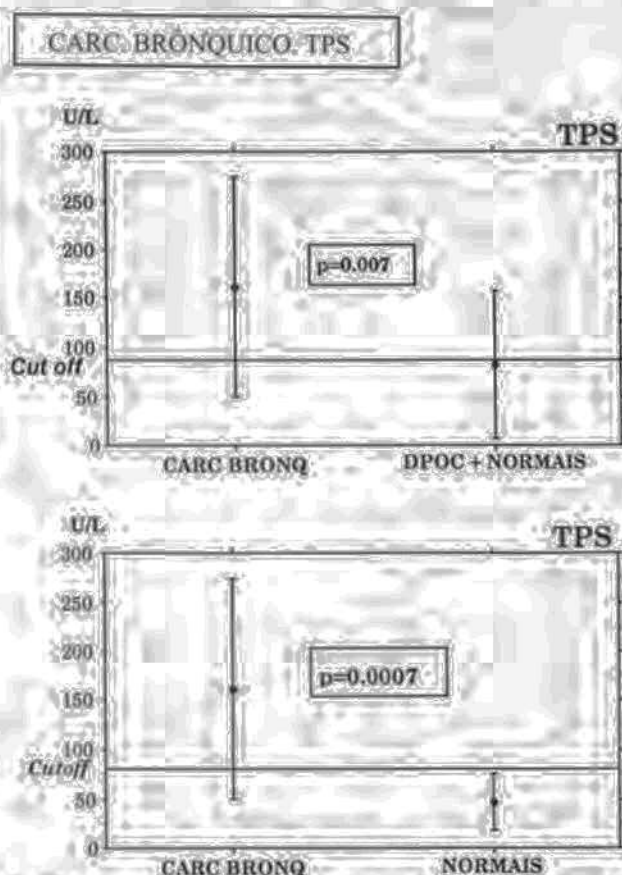


Fig. 7 - Correlações estatisticamente significativas comparando os doseamentos séricos do TPS no carcinoma brônquico, quer com o grupo controlo, quer apenas com os normais.

autores (17,39), que apontam, para o novo marcador citoqueratinico CYFRA 21.1, uma alta sensibilidade na separação entre os estadios IIIa e IIIb.

Já na avaliação de doentes com metastização, apenas o CEA se mostrou significativamente elevado - $p = 0.001$ - nos doseamentos séricos dos doentes com metástases a distância (M1), em relação aos doentes sem metástases (M0), elevação que se manteve, com significado estatístico, ao longo da quimioterapia (Fig. 11).

E, alias, frequente, a referência, no CB, à associação de níveis elevados de CEA com a existência de metástases (18, 50,51), nomeadamente de localização óssea e hepática (33); relativamente a esta última localização, registre-se a referência (25), ao aumento,

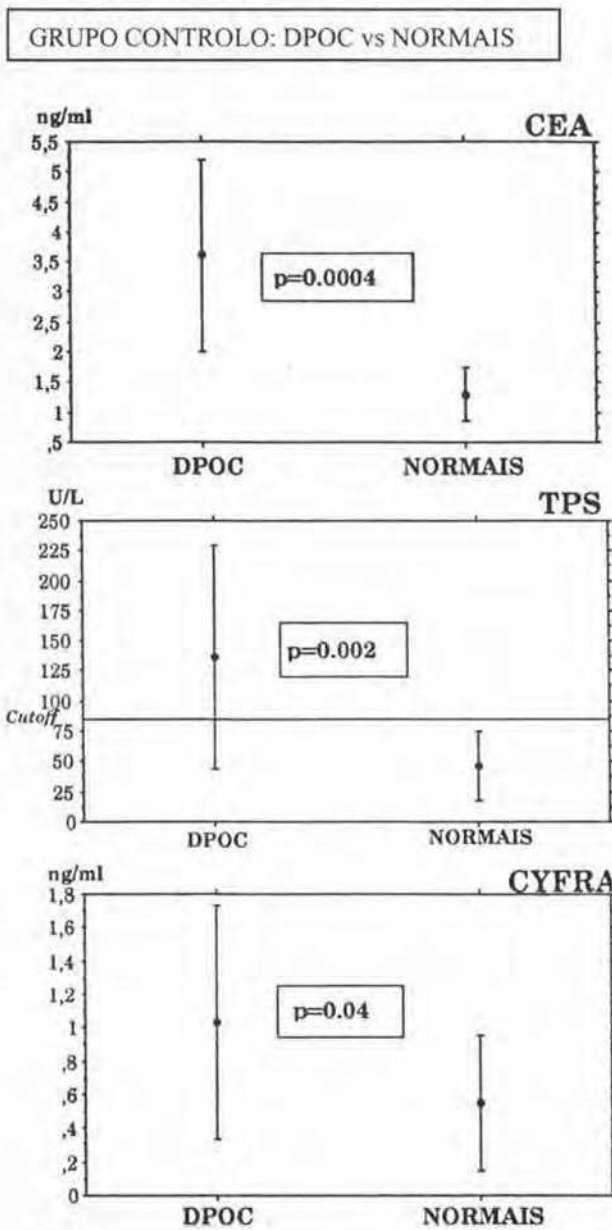


Fig. 8 - Correlações estatisticamente significativas comparando os doseamentos séricos do grupo controlo (DPOC vs normais), para o CEA, o TPS e o CYFRA 21.1.

para níveis superiores a 10U/l, do isoenzima alfa 1 da fostase alcalina, como possível marcador (de sensibilidade eventualmente superior às da Tomografia axial computadorizada e da Cintigrafia hepáticas), de metastização neste órgão.

Nos 12 doentes que se acompanharam no decurso

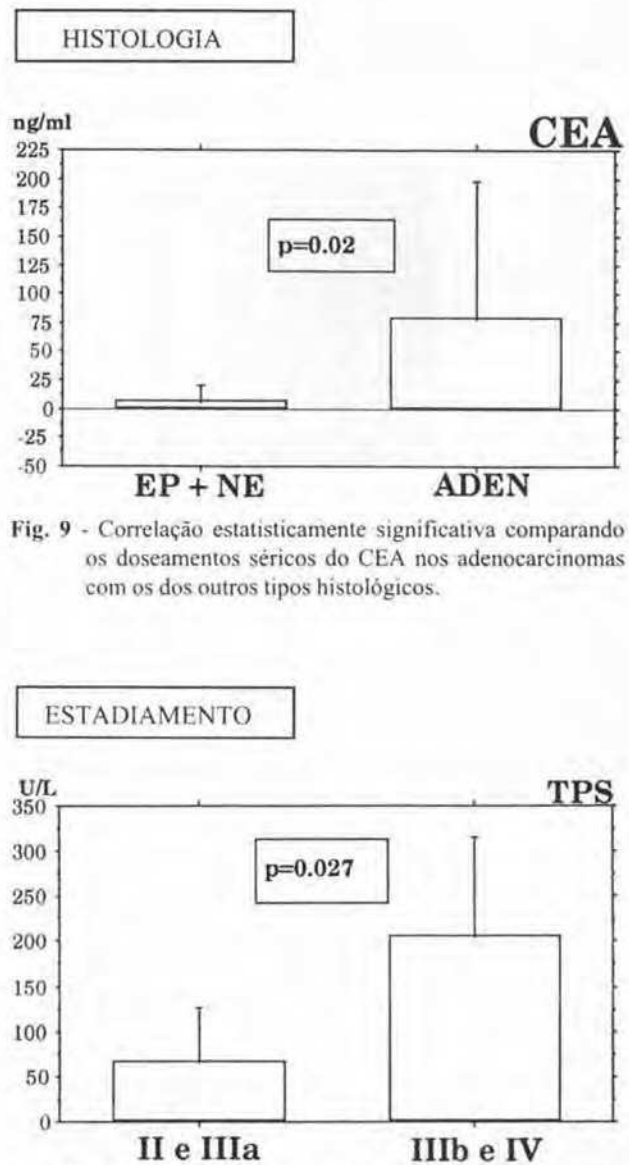


Fig. 9 - Correlação estatisticamente significativa comparando os doseamentos séricos do CEA nos adenocarcinomas com os dos outros tipos histológicos.

Fig. 10 - Correlação estatisticamente significativa comparando os doseamentos séricos do TPS nos carcinomas brônquicos, estadiados até IIIa com os dos estadios IIIb e IV.

da quimioterapia, com doseamentos séricos dos diversos marcadores antes da introdução dos 1º, 3º e 5º ciclos citostáticos, obtiveram-se resultados que, apesar da reduzida dimensão da amostra estudada, importa discutir.

Assim, e relativamente ao CEA, verificou-se, não só uma descida dos valores - inicialmente elevados, como já foi referido - em adenocarcinomas, ao longo

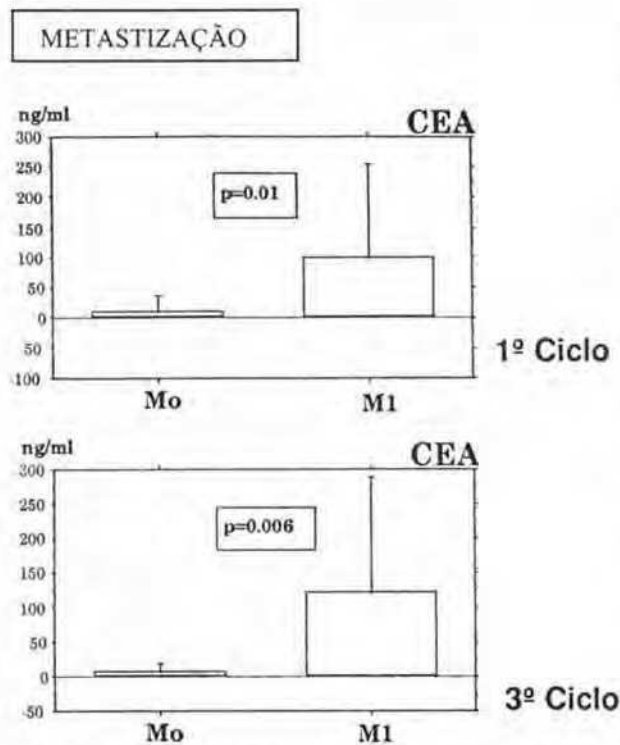


Fig. 11 - Correlações estatisticamente significativas comparando os doseamentos séricos do CEA nos carcinomas brônquicos com(M1) e sem (M0) metástases a distância, quer antes do 1º ciclo de quimioterapia, quer antes do 3º ciclo.

da terapêutica, como também, quer uma subida acentuada dos níveis séricos nos carcinomas epidermoides, do 1º para o 5º ciclos, quer uma tendência para a diminuição desses níveis nos tumores neuroendócrinos, eventualmente indiciando as respectivas respostas terapêuticas. Igualmente se realça, dos resultados obtidos com o NSE, uma progressiva diminuição dos valores nos carcinomas neuroendócrinos.

É, aliás, este marcador, apontado como de utilidade comprovada na monitorização terapêutica, nesta variedade histológica, nomeadamente por os seus valores após o 2º ciclo poderem refletir o comportamento tumoral face aos citostáticos (6); já Akoun (3) apresenta a elevação dos níveis de NSE durante o 1º ciclo como indicador precoce de uma melhor resposta à quimioterapia.

Relativamente ao TPS, entendido como marcador sensível e útil na monitorização de todos os tipos histológicos (14), a habitual tendência para a elevação

dos seus níveis séricos após os primeiros ciclos, verificou-se apenas em adenocarcinomas, o mesmo sucedendo, aliás, com o CYFRA 21.1., e com o SCC, refletindo, eventualmente, uma maior lise tumoral nas fases terapêuticas iniciais.

Assim, com a reserva do pequeno número de doentes avaliados, julga-se pertinente o acompanhamento terapêutico com recurso a marcadores tumorais, nomeadamente quando comparado com estudos bioquímicos habitualmente realizados durante a quimioterapia; de facto os valores séricos médios da fosfatase alcalina, da desidrogenase láctica (LDH), da hemoglobina e dos leucócitos doseados no início dos 1º, 3º e 5º ciclos de citostáticos, nos mesmos doentes com CB, não sofreram uma oscilação tão evidente ao longo da quimioterapia.

Estas e outras substâncias, têm sido utilizadas, no CB, como factores de prognóstico, de que é exemplo recente trabalho de Buccheri et al (10), que aponta, entre outros factores de mau prognóstico, no acompanhamento do carcinoma de pequenas células, a elevação do número de leucócitos, da LDH, do CEA, e a diminuição da concentração de hemoglobina, do número de plaquetas, dos valores de albumina, ácido úrico, sódio e potássio.

Outros autores (7,22), consideram mais significativa, em carcinomas de não pequenas células, a influência prognóstica do estágio, do estado geral do doente e duma perda de peso superior a 3Kg.

Parece, no entanto, e de acordo com estudos recentes (9), que, para além de outros factores de natureza antropométrica, clínica, patológica e laboratorial, deverá, pelo seu interesse, ser incluído como factor de prognóstico geral, nos tumores pulmonares, a determinação sequencial de TPS.

No estudo dos doentes submetidos a intervenção cirúrgica, que incluiu doseamentos antes do acto operatório, aos 10 e 30 dias do pós-operatório (como se pode verificar na Fig. 12), apenas o CEA mostrou manutenção da diminuição dos valores neste período, embora exista uma tendência nesse sentido em todos os marcadores, naturalmente a merecer acompanhamento mais prolongado.

CIRURGIA

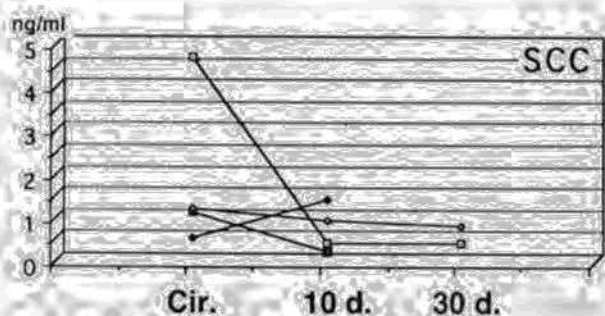
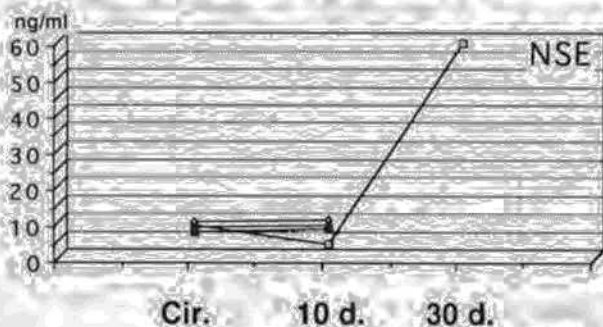
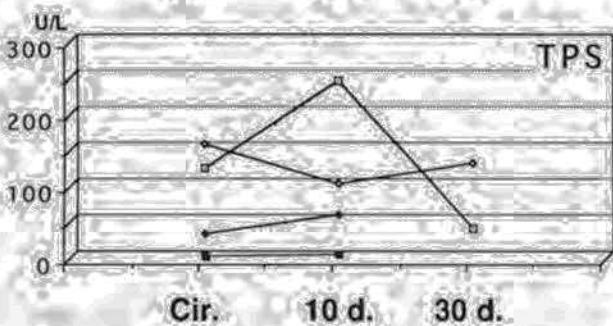
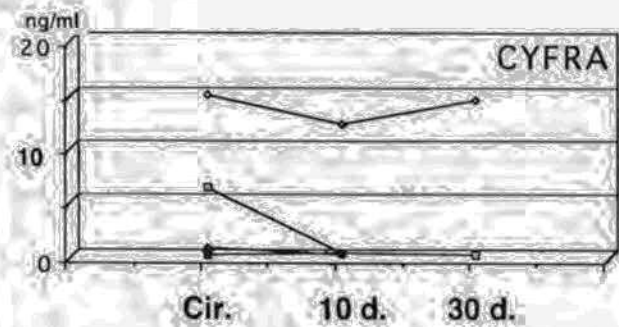
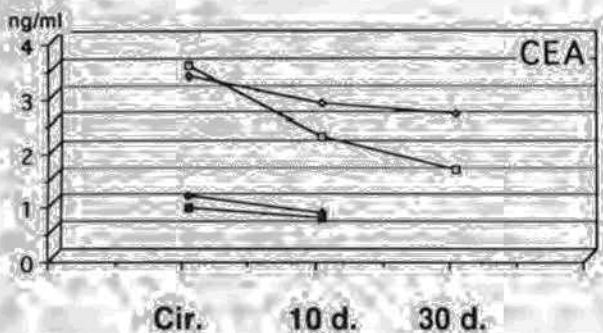


Fig. 12 - Evolução dos valores do CEA, do TPS, do NSE, do CYFRA 21-1 e do SCC nos quatro doentes estudados antes da cirurgia, 10 e 30 dias após o acto operatório.

É discutível o interesse do doseamento de marcadores tumorais no Líquido de Lavagem Broncoalveolar (LBA).

Aliás, a LBA, não como veículo de determinação de marcadores, mas como método de diagnóstico citológico, parece alcançar a sua maior utilidade em tumores pulmonares periféricos e de dimensões superiores a 3 cm (37,43), embora se afirme, também,

a ausência de vantagens na sua utilização com exames endoscópicos normais (36).

Relativamente ao nosso trabalho, e embora se verifique uma grande elevação dos valores na LBA relativamente aos encontrados no soro, em todos os marcadores, não é possível, pela discrepância dos resultados, estabelecer quaisquer correlações estatísticas; também, aliás, outros autores (13), encontraram

baixas regressões lineares na comparação de resultados do sangue periférico e da LBA, para diversos marcadores (Alfa fetoproteína, CEA, CA 125, NSE), excepto para o CA 19.9 - $r = 0.484$ -, embora se discuta o aumento da rentabilidade diagnóstica com o recurso à LBA (2).

Já no que se refere à comparação dos valores encontrados na LBA dos doentes com TP e com CB, se obteve perfeita correlação com os marcadores CEA

($r = 0.84$), NSE ($r = 1$), TPS ($r = 0.99$) e CYFRA 21.1, ($r = 0.99$), como se pode verificar na Fig. 13, o que está de acordo com o descrito por Diego et al (15) na distinção entre CB e pneumonia, relativamente ao CEA, e por Augusti et al (2) quando compara CB com diversas doenças pulmonares benignas, utilizando os CEA, NSE, CA 125 e SCC.

Relativamente aos estudos em líquidos pleurais, parece revelar-se igualmente, uma tendência para a

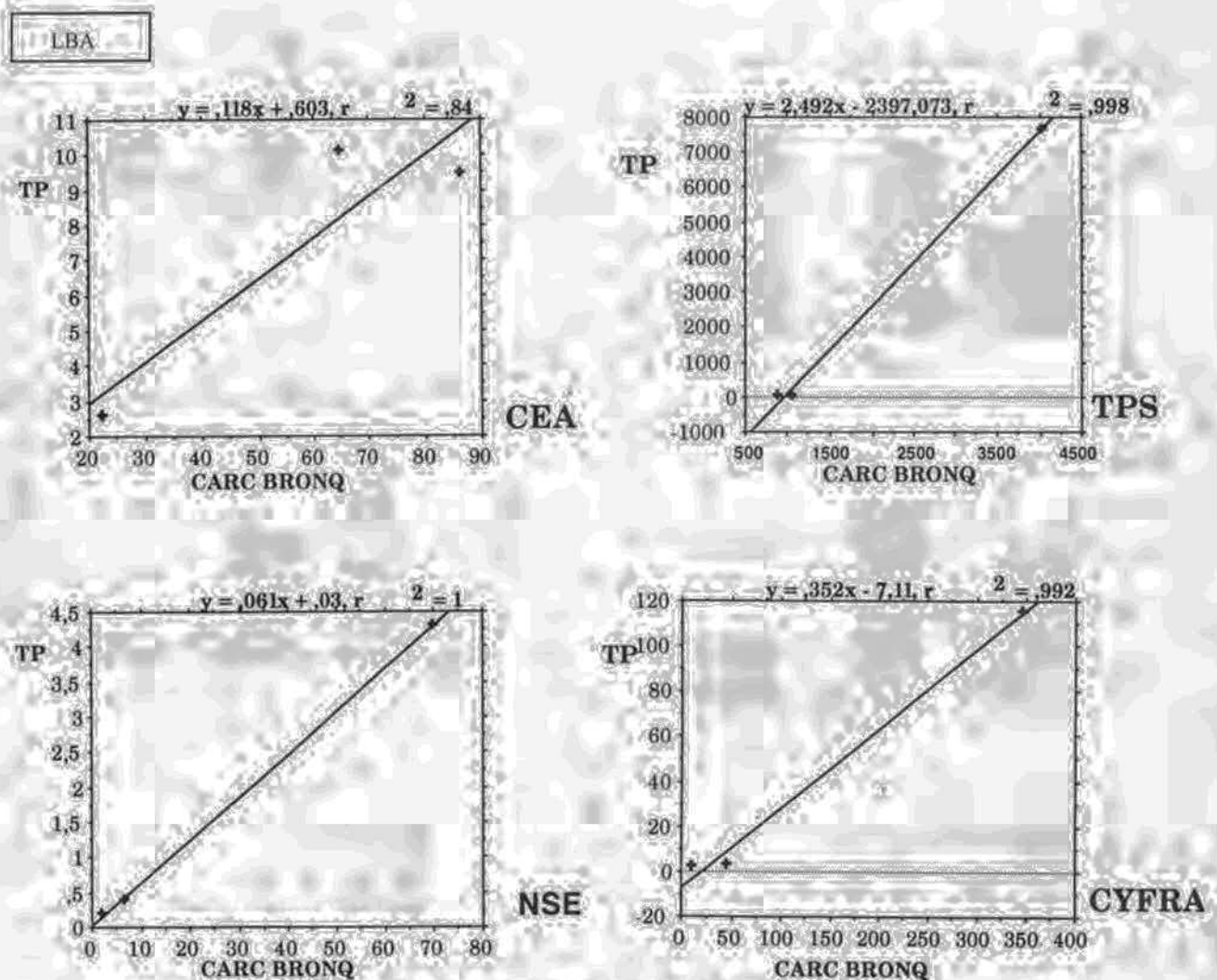


Fig. 13 - Correlação estatística entre os valores globais dos doseamentos no LBA dos doentes com Tuberculose Pulmonar (TP) e Carcinoma Brônquico, para os marcadores CEA, NSE, TPS e CYFRA 21.1.

LÍQUIDO PLEURAL

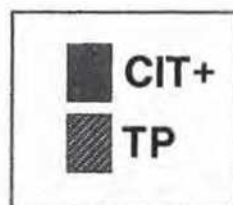
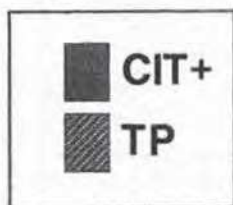
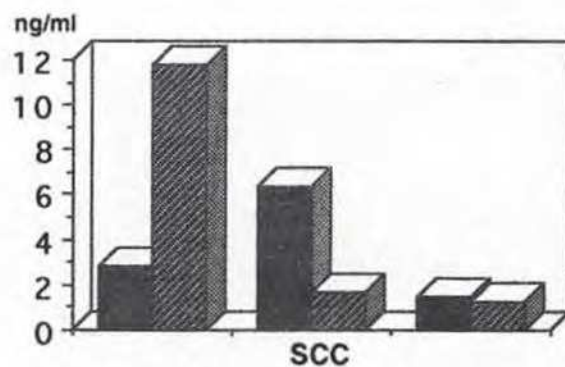
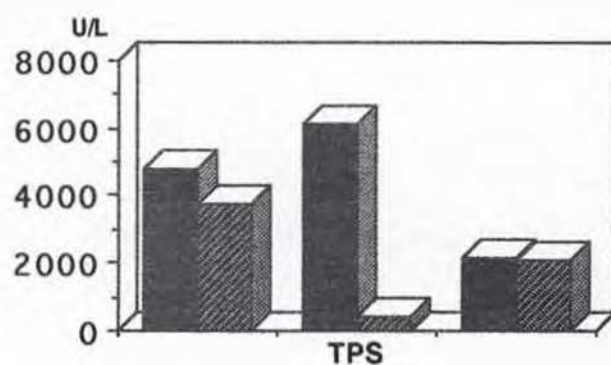
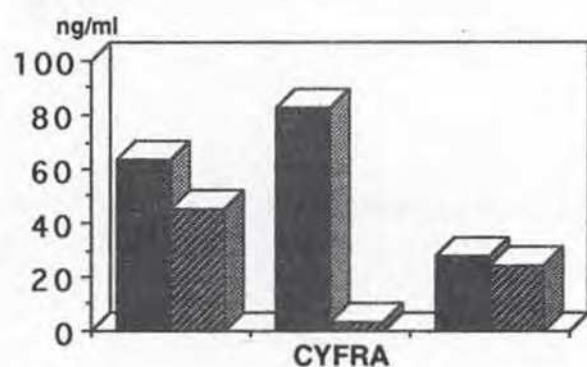
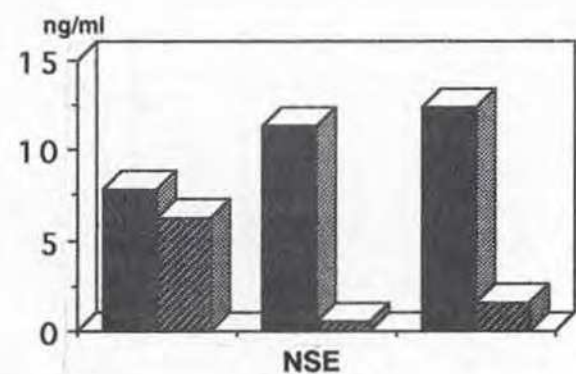
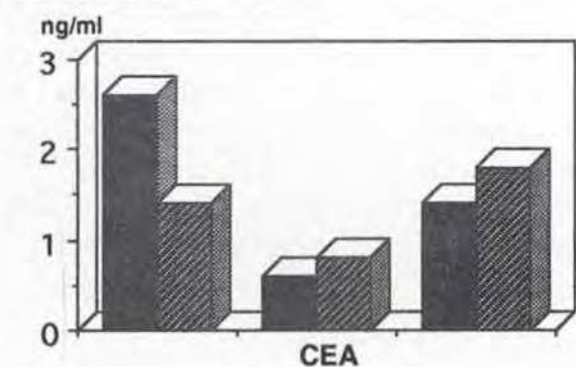


Fig. 14 - Comparação entre os valores médios dos marcadores CEA, NSE, CYFRA 21.1, TPS e SCC em líquidos pleurais neoplásicos (Cit⁺) e em líquidos de pleurisia tuberculosas (TP).

elevação dos valores médios dos diversos marcadores em doentes com pleuresias neoplásicas, com origem em CB, quando comparados com os valores em doentes com tuberculose pleuro-pulmonar (Fig. 14). Diversos autores afirmam, aliás, a utilidade do doseamento, em líquidos pleurais, quer do TPS, no aumento da probabilidade de malignidade, embora sem definição da origem ou histologia tumorais (52), quer do CEA e CA 19.9., no diagnóstico diferencial de etiologia maligna, com eficácia superior no líquido pleural relativamente ao soro (21).

CONCLUSÕES

Poder-se-á assim, concluir, pela utilidade dos marcadores tumorais apenas como apoio no diagnóstico do carcinoma brônquico, eventualmente com incidência no diagnóstico precoce, pelo maior interesse do seu doseamento na avaliação da resposta terapêutica, no prognóstico e na detecção de localização metastática desta neoplasia noutros departamentos orgânicos.

Relativamente às opções pelos diversos marcadores tumorais, julga-se difícil aconselhar, com base nestes estudos, as utilizações preferenciais; no entanto, a escolha, quer de um factor de proliferação

celular como o TPS, que se revelou útil na detecção de alterações precoces, no prognóstico e nos meios biológicos avaliados, quer de um marcador de reconhecida utilidade em neoplasias epiteliais, como o CYFRA 21.1., igualmente com bons índices de sensibilidade sérica e em outros líquidos orgânicos, quer do CEA, útil no prognóstico, na monitorização terapêutica e de baixo preço, quer do NSE, comprovado indicador de diferenciação neuroendócrina, poderá constituir um acrescido apoio no acompanhamento dos doentes com carcinoma brônquico.

AGRADECIMENTOS

Agradece-se a colaboração do Pessoal de Enfermagem dos Sectores de Internamento B e de Endoscopia Respiratória do Serviço de Pneumologia dos HUC, bem como a disponibilidade e empenhamento, no apoio laboratorial, dos Técnicos do Instituto de Patologia Geral da FMC, D. Margarida Pacheco Mendes e Senhor Manuel Palrilha.

Igualmente se reconhece a competência, no apoio para os estudos estatísticos e elaboração dos respectivos gráficos, do Assistente Hospitalar Eventual de Imunoalergologia, Dr. Celso Pereira.

BIBLIOGRAFIA

1. AGUIRAN ERA, OLIVARES MDA, ARIZA MAG, GARCIA FC, ABRON RE, MARRACO B - Utilización de los marcadores tumorales en el diagnóstico, pronóstico y control evolutivo del cancer de pulmon. Arch. Bronconeum. 1991, 27, Suppl. 1: 68-69.
2. AGUSTI C, MOLINA R, XAUBET A, FILELLA X, MATEU M, SOLI MT, BALLESTA AM, RODRIGUEZ-ROISIN R - Valor Diagnóstico de los Marcadores Tumorales CEA, NSE, CA 15 Y SCC en el Arbol Bronquial de Pacientes com Carcinoma del Pulmon. Arch. Bronconeum. 1993, 129, Supl. 1: 114.
3. AKOUN GM, SCARNA HM, MILLERON MP, BÈNICHON MP, HERMAN DP. Neuron-Specific Enolase - Marker for Disease Extent and Response to Therapy for Small-Cell Lung Cancer. Chest 1985, 87: 39-43.
4. ATHANASSIADON P, PSIHOYION E, KYRLLON K, ATHANASSIADES P, MOULOPOULOS S - Expression of Keratins and CEA in Premalignant Lesions of the Lung. Eur.Resp. Journ. 1993, 6, Suppl. 17: 373.
5. AZEVEDO-BERNARDA R - Cancro do Pulmão da histogénese ao diagnóstico. O Médico 1984, 110:900-902.
6. BARATA F, PATO R, BARRETO A - O Valor da Neuro-Enolase Específica no Diagnóstico e Monitorização da Terapêutica no Carcinoma Pulmonar de Pequenas Células. Boletim da SPPR 1991, 14:33.
7. BÁRBARA C, CARDOSO T, CRISTÓVÃO M, COSTA A,

- JOSÉ MELO M, MARTINS J - Factores de Prognóstico no Cancro do Pulmão não de Pequenas Células Inoperável. Boletim da SPPR 1991, 14:32.
8. BERTHIOT G, MARECHAL F, DELTOUR G - Taux sériques du CA-50, CA 19.9, CA-125, énoIase, CA-15.3 et antigène carcino-embryonnaire en pathologie broncho-pulmonaire non tumorale. Rev. Mal. Resp. 1988, 5:573-576.
 9. BUCCHERI G, FERRIGNO D. - Prognostic Value of the Tissue Polypeptide Antigen in Lung Cancer 1992, 101: 1287-1292.
 10. BUCCHERI G, FERRIGNO D. Prognostic factors in lung cancer: Tables and comments. Eur. Resp. Journ. 1994, 7:1350-1364.
 11. CARNEY DN, MARANGOS PJ, IHDE DC, BUNN PA JR., COHEN MH, MINNA JD, GAZDAR AF. Serum neuron specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. Lancet 1992, 1:583-585.
 12. COS ESCUIN JS, CRYSTOS JS, GINENEZ FM, DOMINGERIZ C, VERGARA C, OTERO FF - Marcadores Tumorales. Utilidad en el diagnostico del carcinoma pulmonar. Arch. Bronconeum. 1991, 27, Suppl. 1, 66-67.
 13. COSTA A, SILVA A, FIGUEIREDO H, MORAIS A, MOREIRA C, MOURA E SÁ J, FERRAZ M. - Análise Comparativa da Taxa Sérica e do Líquido do Lavado Broncoalveolar, do CEA, CA19.9, CA125, Alfa Fetoproteína e NSE, nas Neoplasias Primitivas do Pulmão. Boletim da SPPR 1991, 14:35.
 14. DE ANGELIS G, CIANETTI A, BIGIONI D, IM MG, DE MARINIS F. - The Markers With Real Clinical Value in Lung Cancer. Eur. Resp. Journ. 1993, 6 Suppl., 17:373.
 15. DIEGO A, COMPTE L, SANCHIS J, EUQUIDANOS MK, MARCO V. - Usefulness of Carcinoembryonic Antigen Determination in Bronchoalveolar Lavage Fluid. Chest 1991, 100: 1060-63.
 16. DIEZ M, TORRES A, ORTEGA MD, MAESTRO ML, GÓMEZ A, CIDONCHA A, HERNANDO F, GRANELL J, BALIBREA JL. Determinación de marcadores tumorales séricos (CEA, SCC Y CA125), en pacientes con cáncer de pulmón. I Análises pre-tratamiento - Arch. Bronconeum. 1993, 29:22-26.
 17. EBERT W, DRINGS P. - Cyfra - A New Marker for the Primary Diagnosis of Lung Cancer. Eur. Resp. Journ. 1993, 6, Suppl. 17:374.
 18. FERRIGNO D, BUCCHERI G, BIGGI A. - Serum Tumor Markers in Lung Cancer: History, Biology and Clinical Applications, Eur. Resp., Journ. 1994, 7:186-197.
 19. GAIL H, MUENGL, McINTIRE KR - Multiple Markers for Lung Cancer Diagnosis: Validation of Models for Localized Lung Cancer. J. Natl Cancer Inst. 1988, 80:97-101.
 20. GARRETH PE, KURTZ SR - Clinical Utility of Oncofetal Proteins and Hormones as Tumor Markers. Med. Clinic. of North Am. 1986, 70:1295-1306.
 21. HERNANDEZ JR, MORELL AR - Marcadores Tumorales en el Carcinoma Broncopulmonar. Arch. Bronconeum. 1993, 29, Suppl. 1:109.
 22. HERNANDEZ PLAZA L, RUBIO J, MORA J, ABELEDO C, JAEN A, MOTA S, BELDA JY y CASTRO E - Valor de los Marcadores Tumorales: CEA, CA 19.9 y CA 125, Determinados en Líquido Pleural y Suero, en la Diferenciación Entre derrames Pleurales Benignos y Malignos. Arch. Bronconeum. 1993, 29, Suppl. 1:109.
 23. HESPANHOL V, QUEIROGA H, COELHO M, MARQUES AJ - Análise dos Factores que Influenciam a Sobrevida dos Doentes com Carcinoma Pulmonar não Pequenas Células Suibmetidas a Terapêutica Paliativa de suporte. Boletim da SPPR 1991, 14:32.
 24. HUC F, GALVAIN D, SOUQUET PJ, BERNARD JP, BARBIER Y - CYFRA 21.1 as a New Marker in Lung Cancer. Eur. Respir., Journ. 1993, 6 Suppl., 17:374.
 25. Intérêt clinique des marqueurs biologiques du cancer. Le Concours Medical 1983, 39, Suppl.
 26. JESUS MARTINS J - Marcadores Tumorais e Cancro do Pulmão. Boletim do HPV 1991, 4:141-158.
 27. LEANIZ JG, GOMEZ AG, DOMINGUEZ L, AVILA C, RODRIGUEZ EP, FERNANDO C, FLORES J, GAVINIA JZ, BENDITO AS - Significado de los marcadores sericos tumorales en el diagnostico, histologia y estadiaje de los carcinomas broncogénicos. Arch. Bronconeum. 1991, 27, Suppl. 1:68.
 28. LEON M, DE DIEGO A, SANCHIS J, ENGUIDANOS MJ, SANCHIS F, MARCO V - Valor Diagnóstico de los marcadores tumorales NSE, SCC y CA 125 en el Lavado Broncoalveolar de pacientes con neoplasia pulmonar. Arch Bronconeum. 1991, 27, Suppl. 1:63.
 29. LETANCHE G, OGIER I, WEYNANTS P, HARTMANN DJ, VILLE G, CORDIER JF, BRUNNE J. Valeur diagnostique du dosage de l'antigène carbohydrate 19.9 (CA 19.9) chez les patients porteurs de cancer bronchique primitif. Rev. Pneumol. Clin. 1985, 41, 314-316.
 30. MASTEL D, RAMAIOLI A, CLEMENT M, THRINION B - Evaluation of Cyfra 21.1 as Tumor Marker at the Diagnosis Step in Primary Lung Cancer. Eur. Resp. Journ. 1993, 6, Suppl., 17:373.
 31. MERRILL WW, BONDY PIK - Production of Biochemical Marker Substances by Bronchogenic Carcinomas. Clinics in Chest Med. 1982, 3:307-319.
 32. MESQUITA L, AZEVEDO-BERNARDA R. Marcadores tumorais. Coimbra Médica, 1993, 14:151-157.
 33. MILLERON B, CADRANEL J, DOMINIQUE S, ROSENCHER L, AKOUN G - L'énolase neuronos-spécifique sérique au cours des cancers bronchiques à petites cellules.

- Rev. Pneum. Clin. 1990, 46:161-165.
34. MOLINA PORTO R - Marcadores Tumorais em Pacientes com Cancro do Pulmão. *In Vitro* 1990, 10-17.
 35. MOLINA PORTO R, BALLESTA AM - Marcadores tumorais. *Jornal do Médico* 1991, 2408: 662-665.
 36. OREMEK GM SIEKNEIDER R, SEIFFERT VB, KRONENBERGER H - Determination of Neuron Specific Enolase by Delfa- System in Patients with Bronchial Carcinoma. *Eur. Resp. Journ.* 1993, 6, Suppl. 17:373.
 37. PÉREZ AM, MIR AX, VALLÉ CP, AUGUSTI A - Puncion Aspirativa Transbronquial y Lavado Broncoalveolar en el Diagnóstico del Cancer Primitivo del Pulmon. *Arch. Bronconeum.* 1989, 25:93-96.
 38. PIROZYNSKI M - Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Peripheral, Primary Lung Cancer. *Chest* 1992, 102:372-374.
 39. PUJOL JL, GRENIER J, DAURÉS JP, DAVER A, PUJOL H, MICHEL FB. Serum Fragment of Cytokeratin Subunit 19 Measured by CYFRA 21.1 Immunoradiometric Assay as a Marker of Lung Cancer. *Cancer Research* 1993, 53: 61-66.
 40. PUJOL JL, GRENIER J, RAY P, GAUTIER V, DAN AOUTA M, MICHEL FB. CYFRA 21-1. Un Nouveau Marquer dans le Cancer épidermoïde des Bronches (comparaison avec 3 autres marqueurs). *La Press Med.* 1993, 22,:1039-1042.
 41. QUOIX E. - L'intérêt des marqueurs tumoraux sériques dans le diagnostic et la prise en charge des cancers bronchopulmonaires. *Rev. Mal. Resp.* 1994, 11:319-320.
 42. RASTEL D, RAMAIOLI A, CLEMENT M, THIRION B - Evaluation of Cyfra 21.1 as Tumor Marker at the Diagnosis Step in the Primary Lung Cancer. *Eur. Resp. Journ.* 1993, 6, Suppl. 17:373.
 43. RENNARD SI, ALBERA C, CARRATU L, BAUER W, ECKERT H, LINDER J, PIROZYNSKI M, ROBALO CORDEIRO AJA, SANGUINETTI C, SEMENZATO G, SECEN N, STRIZI, TESCHLER H, VELLUTI G. - Pulmonary Malignancies. *Eur. Resp. Journ.* 1990, 3:956-957.
 44. RENNARD SI, SPURGEN JR - Bronchoalveolar Lavage in the Diagnosis of Lung Cancer. *Chest* 1992, 102:331-332.
 45. ROBALO CORDEIRO AJA, SANTOS ROSA MA, MOREIRA MS, LOUREIRO MC, LEITE ACP, ALMEIDA JRG, GASPAR E - Carcinoma Brônquico - Marcadores Biológicos. *Estudos Bioquímicos e Imunológicos.* Coimbra Médica 1987, 8, Supl. 1:121-132.
 46. ROBALO CORDEIRO AJA - Marcadores Bioquímicos do Carcinoma Brônquico. *Via Pneumológica* 1992, 5:17-29.
 47. ROBALO CORDEIRO C, LEITE ACP, OLIVEIRA MF, CARVALHO R, SANTOS P, BREDAS H - Complexo Major de Histocompatibilidade e Cancro do Pulmão. *Via Pneumológica* 1989, 1:43-50.
 48. SAGMAN V, FELD R, EVANS WK - The Prognostic Significance of Pretreatment Serum Lactate Dehydrogenase in Patients with Small Cell Lung Cancer. *Journ. Clin. Oncol.* 1991, 9:954-961.
 49. SCAGLIOTTI GV, PIANI M, GATTI E - Combined Measurement of Neuron-Specific Enolase and Bombesin (Gastrin Releasing Peptide) in Lung Cancer. *Eur. Resp. Journ.* 1989, 2:746-748.
 50. SILVA A, COSTA A, VICENTE P, FIGUEIREDO H, MOREIRA C, RAMALHO DE ALMEIDA - Análise Comparativa da Taxa Sérica de CEA, CA 19.9, CA 125, NSE e Alfa Fetoproteína nas Neoplasias Primárias do Pulmão. *Arquivos da SPPR* 1992, 4 (Supl.):143-144.
 51. SOTTO-MAYOR R, CARVALHAL J, VALENÇA J, TEIXEIRA E, MAÇANITA J, FREITAS E COSTA M - A importância do Antígeno Carcino-Embrionário (CEA) e da Neuro-Enolase Específica (NSE) no Diagnóstico e no Estadiamento do Cancro do Pulmão. *Via Pneumológica* 1990, 1:25-34.
 52. SOTTO-MAYOR R - Marcadores tumorais, in *Oncologia Pneumológica*, Ed. SOTTO-MAYOR R, TEIXEIRA E, MAÇANITA J, Lisboa, 1993.
 53. VILLENA MV, ECHAVE-SUSTAETA J, LÓPEZ ENCUNTRA A, IZQUIERDO PATRÓN M, CASTELAO J, DE PABLO A, ORTUNO DE SOLO Y ESTENOY ALFARO J - Valor Diagnostico de la Determination de TPS en Pacientes con Derrame Pleural. *Arch. Bronconeum.* 1993, 29, Suppl. 1:102-103.