

Artigo Original

Fatores prognósticos para a sobrevida dos pacientes com derrame pleural maligno

Prognostic factors for survival in patients with malignant pleural effusion

Mauro Musa Zamboni^{1*}, Cyro Teixeira da Silva Junior², Rodrigo Baretta¹,
Edson Toscano Cunha¹, Gilberto Perez Cardoso²

Resumo

Introdução: O tratamento paliativo dos pacientes com Derrame Pleural Maligno (DPM) deve ser individualizado uma vez que esses pacientes têm sobrevida reduzida. O objetivo deste estudo foi desenvolver um modelo capaz de identificar os fatores prognósticos relacionados à sobrevida dos pacientes com DPM. **Métodos:** É um estudo retrospectivo, descritivo, observacional para identificar fatores prognósticos relacionados ao DPM em pacientes com diagnóstico confirmado de câncer oriundos do banco de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), vinculado ao Ministério da Saúde. A análise multivariada de Kaplan-Meier e o modelo de regressão de Cox foram utilizadas para determinar os fatores com potencial prognóstico relacionados à sobrevida desses pacientes. A sobrevida foi definida como o tempo do diagnóstico anátomo-patológico até o óbito. **Resultados:** Cento e sessenta e cinco pacientes foram incluídos no estudo; 77 homens (47%), e 88 mulheres (53%). A mediana da idade foi de 60 anos (1,0 – 95,0), e todos os pacientes tinham DPM confirmados por exames cito e/ou histopatológicos. O carcinoma de pulmão, do tipo não pequenas células (36%), a neoplasia de mama (26%) e os linfomas (13%) foram os tumores mais frequentemente diagnosticados. A mediana da sobrevida global dos pacientes a partir do diagnóstico foi de 5 meses (1,0-96,0). A análise univariada de Kaplan-Meier demonstrou que a sobrevida dos pacientes estava significativamente relacionada com os seguintes fatores prognósticos: a escala de capacidade funcional (PS) da Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) (HR 10,0, IC 95%: 5,96 a 18,50, $p < 0,0001$), local do tumor primário (HR 1,99, IC 95%: 1,23 a 3,22, $p < 0,01$), citologia oncótica do líquido pleural positiva (HR 1,25, IC 95%: 0,88 a 1,78, $p = 0,04$), e exame histológico da pleura positivo (HR 1,33, IC 95%: 0,97 a 1,81, $p = 0,04$). Outros fatores prognósticos independentes avaliados não tiveram influência na sobrevida. A análise de regressão de Cox demonstrou que somente a escala da capacidade funcional (PS) da ECOG estava altamente relacionada com a sobrevida dos pacientes (HR 73,58, IC 95%: 23,44 a 230,95, $p < 0,0001$). **Conclusões:** a escala da capacidade funcional (PS) da ECOG foi um fator predictor independente de sobrevida para os pacientes com DPM no momento do diagnóstico inicial. Este fator prognóstico pode auxiliar os médicos na seleção dos pacientes para o tratamento paliativo apropriado da síndrome do DPM.

Descritores: neoplasias; derrame pleural; derrame pleural maligno; prognóstico; análise de sobrevida.

Abstract

Background: The approach to palliative treatment of malignant pleural effusion (MPE) should be individualized because these patients generally have poor survival. This study aimed to develop a model to identify prognostic factors for survival time in patients with MPE. **Methods:** This is a retrospective, descriptive, observational study to identify prognostic factors related to MPE in patients with a confirmed diagnosis of cancer. Cox regression analysis was used to determine significant potential prognostic factors with respect to survival time. Survival time was defined as the time from pathological diagnosis to death. **Results:** One hundred and sixty-five patients were included; 77 were men (47%) and 88 were women (53%). The median age was 60 years (1.0 – 95.0), and all of the patients were pathologically proven to have MPE. Non-small-cell lung cancer (36.0%), breast carcinoma (26%), and lymphoma (13.0%) were the most frequently diagnosed tumors. The median overall survival of patients from the initial diagnosis was 5 months (range: 1.0–96.0 months). The Kaplan–Meier univariate analysis showed that survival was significantly related to the following prognostic factors: Eastern Cooperative Oncology Group - Performance Status (ECOG - PS) (HR 10.0; 95% CI: 5.96 to 18.50, $p < 0.0001$); primary cancer site (HR 1.99; 95% CI: 1.23 to 3.22, $p < 0.01$); positive pleural cytology (HR 1.25; 95% CI: 0.88 to 1.78, $p = 0.04$); and positive histology (HR 1.33; 95% CI: 0.97 to 1.81, $p = 0.04$). Other potential independent diagnostic factors that were examined did not affect survival. Cox regression analysis showed that only the ECOG PS was highly predictive of survival (HR 73.58; 95% CI: 23.44 to 230.95, $p < 0.0001$). **Conclusions:** ECOG PS is an independent predictor of survival in patients with MPE at initial diagnosis. This prognostic factor can help physicians select patients for appropriate palliative treatment of this syndrome.

Keywords: neoplasms; pleural effusions; malignant pleural effusions; prognosis; analysis; survival.

Os autores negam conflito de interesses.

1- Pneumologia e Divisão de Cirurgia Torácica, Hospital do Câncer I, Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

2 – Programa de Pós-Graduação *Strito Sensu* em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

Email: mauro.zamboni@gmail.com

Introdução

O derrame pleural maligno (DPM) é uma complicação frequente nos pacientes com câncer e é um fator prognóstico para os pacientes com doença avançada. O DPM pode ser uma complicação de qualquer doença maligna, mas nos pacientes com câncer do pulmão a sua frequência varia de 7% a 23%¹. O DPM é característico das neoplasias malignas, mas pode aparecer em pacientes com expectativa de vida mais longa (p. ex.: aqueles com linfomas, incluindo a doença de Hodgkin e o câncer de mama). A qualidade de vida dos pacientes com DPM está geralmente comprometida especialmente por causa dos sintomas tais como tosse intermitente, dispneia e dor torácica²⁻⁴.

O DPM pode ser a primeira manifestação da doença neoplásica, é um sinal de estágio avançado e é um fator de mau prognóstico^{4,5}.

Diversos tratamentos podem aliviar os sintomas respiratórios relacionados ao DPM. Caso a expectativa de vida seja curta, os procedimentos menos invasivos devem ser priorizados⁵⁻⁸.

Poucos são os dados capazes de auxiliar o médico na avaliação da sobrevida do paciente com DPM, mesmo quando o diagnóstico é precoce e o tratamento sintomático é instituído oportunamente. Considerando o desconforto e as potenciais complicações que a abordagem ao DPM pode produzir no paciente, além do custo-efetividade do tratamento, fator importante a ser considerado, faz-se necessário que novas variáveis sejam relacionadas à sobrevida dos enfermos com DPM⁷.

Neste estudo os objetivos foram investigar as diferentes variáveis potencialmente relacionadas com o prognóstico e com a sobrevida em um grupo de pacientes com DPM no momento do diagnóstico⁹⁻¹².

Métodos

Estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo longitudinal, denominado estudo retrospectivo de coorte histórica, de base hospitalar. Estudo realizado no banco de dados do INCA/MS, no período de 01/01/2010 a 31/12/2012. Os dados foram coletados dos prontuários médicos dos pacientes identificados através do registro de câncer da instituição. Foram incluídos 165 pacientes com diagnóstico de DPM cadastrados no banco de dados do INCA/MS. O **Comitê de Ética em Pesquisa** do INCA/MS, aprovou este estudo de acordo com as recomendações encontradas na Declaração de Helsinki (No.162930; 14.01.2013).

No INCA/MS todos os pacientes com manifestações clínicas compatíveis com DPM são avaliados rotineiramente através de história clínica detalhada, exame físico e exames de imagens necessários (radiografia do tórax em três incidências e/ou tomografia computadorizada do tórax). A presença nestes exames de massas pulmonares,

atelectasia ou linfonodos aumentados de tamanho sugeriu doença maligna⁵. Com o derrame pleural confirmado pelos exames de imagem os pacientes foram submetidos à toracocentese e, se necessário, a biópsia pleural fechada com agulha de Cope. Caso o diagnóstico não seja confirmado após estes procedimentos e persista o derrame pleural, ou piores os sintomas ou quando não for possível diferenciar a doença maligna da tuberculose, indicamos pleuroscopia, ou videotoracoscopia ou toracotomia para a definição diagnóstica⁸. As definições utilizadas para o diagnóstico de DPM foram baseadas nos critérios de Light publicados anteriormente⁵.

Em todos os casos o diagnóstico de DPM foi estabelecido pela presença de células malignas no líquido pleural colhido através da toracocentese (citologia pleural positiva) ou evidência de neoplasia em fragmento da biópsia pleural (histologicamente)⁵.

Os critérios de inclusão utilizados para o estudo foram a positividade do líquido e/ou do fragmento da pleura obtidos através da toracocentese, biópsia pleural por agulha, pleuroscopia ou toracoscopia. Os critérios de exclusão foram pleurodese prévia e derrame pleural sem confirmação diagnóstica de malignidade.

Previsores Potenciais de Sobrevida

Foram consideradas 12 variáveis independentes como previsoras potenciais de sobrevida neste grupo de 165 pacientes com DPM. Foram incluídas: características demográficas (sexo e idade); sítio do tumor primário, medida da glicose no derrame pleural, medida dos níveis de proteínas totais e da desidrogenase láctica (DHL) no líquido pleural, a citologia oncótica do líquido pleural e histológica do fragmento da biópsia pleural, porcentagem de neutrófilos e linfócitos no líquido pleural, classificação bioquímica do líquido pleural em exsudato ou transudato^{5,6} e escala ou escore de capacidade funcional (Performance Status – PS) de acordo com o ECOG (Tabela 1). A sobrevida (em meses) foi definida e calculada a partir do dia da confirmação diagnóstica até o dia do óbito. Nenhum paciente foi censurado (desfecho não observado ou perda por tempo de observação incompleta).

Planejamento estatístico

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa MedCalc, versão 13.2.2 (Mariakerke, Bélgica)¹⁶. As variáveis categóricas foram expressas como percentuais. Cálculos de distribuição de normalidade pelo teste de D'Agostino-Pearson, foram realizados para cada uma das variáveis quantitativas contínuas para posterior análise estatística paramétrica e/ou não paramétrica. A relação entre fatores prognósticos e desfechos foi analisada estatisticamente através do método de análise de sobrevida de Kaplan-Meier¹⁷. O teste do Qui-quadrado foi utilizado com o objetivo básico de testar a significância do modelo

Tabela 1. Escala ECOG para avaliação da capacidade funcional (PS) dos pacientes com DPM

Grau ou Categoria	ECOG Performance Status
0	Totalmente assintomático e capaz de realizar seu trabalho e as atividades normais da vida diária
1	Paciente com sintomas que o impedem de realizar trabalhos árduos embora possa realizar suas atividades cotidianas e trabalhos leves. Só permanece na cama durante as horas de sono.
2	Não é capaz de realizar nenhum trabalho e com sintomas que o obrigam a permanecer acamado < 50% do dia. Consegue realizar a maioria de suas atividades pessoais sozinho.
3	Acamado > 50% do dia devido aos seus sintomas. Necessita de auxílio para a maioria das atividades de sua vida diária como p. ex.: vestir-se.
4	Acamado todo o dia e necessita de auxílio para todas as atividades da vida diária, p. ex.: higiene corporal e alimentação.
5	Óbito

Abreviatura: ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. Referências: Am J ClinOncol 1982; 5:649-655; Cancer Treat Rep 1986; 70(12):1423-1429.

univariado de Kaplan-Meier para selecionar as covariáveis predictoras independentes que acrescentaram significativa previsão do desfecho à sobrevida (em meses) como variável dependente. O valor de p igual ou menor do que 0,10 foi considerado estatisticamente significativo. A análise de regressão multivariada de Cox foi utilizada com o objetivo final de calcular *hazardratios* (HR) das variáveis independentes estatisticamente significativas selecionadas no modelo univariado de Kaplan-Meier. As variáveis independentes foram consideradas estatisticamente significativas para o modelo final com valor de p menor ou igual a 0,05.

O tamanho da amostra necessária para o estudo foi determinado com base na publicação de Altman e Royston¹⁷.

A análise de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier¹⁸ pode ser utilizada para se estudar amostras de qualquer tamanho mas é especialmente útil nos estudos com pequeno número de observações. Em um modelo de regressão, o número de eventos pode ser até 10 vezes o número das potenciais variáveis prognósticas¹⁹⁻²¹. De acordo com Royston e Altman²² um modelo prognóstico

não deve entrar na prática clínica até que se comprove sua utilidade. Nossa abordagem estatística para a validação externa do modelo de Cox incluiu: tamanho da amostra apropriado, modelo multivariado com seus coeficientes, a criação de grupo de risco e as curvas de Kaplan-Meier¹⁹⁻²¹.

Resultados

O derrame pleural foi a primeira manifestação de malignidade em aproximadamente 15% dos pacientes assintomáticos. Os sintomas mais comuns relatados foram: dispneia (80%) com um mMRC de 2 (moderado) a 4 (muito grave); dor torácica (30%) e tosse seca (10%). Em 40% com história de câncer e com sintomas há mais de 30 dias, a maioria deles (90%) tinha sintomas atribuíveis à doença maligna, tais como febre,

anorexia, emagrecimento e mal-estar. Um total de 52% dos derrames pleurais era volumoso (comprometendo 2/3 ou mais do hemitórax) e 33% deles eram maciços (opacificação de todo o hemitórax).

A Tabela 1 mostra os escores do PS (capacidade funcional) da ECOG. A Tabela 2 mostra as características dos 165 pacientes na população estudada e as causas do DPM. A Tabela 3 e a Figura 1 mostram a análise de sobrevida de acordo com o tipo de tumor primário. Todos os pacientes tinham uma sobrevida mediana de 5 meses (1,0 – 96,0 meses). O tempo de sobrevida foi calculado em meses ao invés de dias pois assim tem sido feito de acordo com múltiplos autores^{20,21}. Os pacientes com DPM secundários ao tumor de ovário tiveram melhor sobrevida que os portadores de outras neoplasias localizadas em outros sítios anatômicos (Tabela 3). A Tabela 4 demonstra que alguns fatores prognósticos (variáveis) não estavam disponíveis em todos os casos. A Tabela 4 representa a análise univariada de Kaplan-Meier e demonstra que a sobrevida foi significativamente relacionada com a escore do PS da ECOG (chi-quadrado = 195,40, p < 0,0001), o local da neoplasia (chi-quadrado = 5,54, p < 0,01), cito-

logia do líquido pleural (chi-quadrado = 4,20, p = 0,04), e a histologia do fragmento pleural (chi-quadrado = 4,09, p = 0,04). Com relação ao local do tumor primário somente o tumor de ovário teve significância quando comparado com os outros tumores malignos. Outros fatores diagnósticos independentes que foram examinados aparentemente não afetaram a sobrevida.

Os pacientes com escore 0 (PS da ECOG) tiveram a maior sobrevida mediana (55 meses), enquanto os que tiveram escore 1, 2, 3 ou 4 tiveram uma sobrevida mediana de 22, 18, 7 e 1 mês, respectivamente (Tabela 4). Os pacientes com tumor de ovário e DPM tiveram a melhor sobrevida mediana (21 meses) comparativamente com os demais pacientes. A sobrevida mediana dos pacientes com câncer de mama foi 6 meses, e tanto os pacientes com câncer de pulmão quanto os com linfomas tiveram uma sobrevida mediana de 4 meses (Tabelas 3 e 4).

A análise de regressão multivariada de Cox demonstrou que a escala de PS da ECOG (HR 73,589, p < 0,0001) foi o único fator prognóstico independente que

afetou a sobrevida dos pacientes com DPM (Tabela 5). Se o coeficiente de regressão do fator prognóstico era positivo, o risco de óbito foi maior (i.e.: pacientes com maiores valores tiveram pior prognóstico) (Tabela 5). Pacientes com escore de 4 na escala do ECOG tiveram pior sobrevida do que aqueles com melhor PS (escore do ECOG 1 ou 2), como demonstrado pela curva de Kaplan-Meier (Figura 2).

A sobrevida foi calculada em meses e não em dias, pois assim ocorre com esta variável em diferentes publicações clássicas na literatura mundial^{37,38}. Na casuística estudada, a sobrevida mediana dos pacientes com DPM e câncer de mama foi de 6 meses (1,0 – 58,0), com DPM e linfoma foi de 4 meses (1,0 – 55,0), com DPM e câncer de pulmão de 4 meses (1,0 – 96,0) e com DPM e câncer de ovário foi de 21,0 meses (5,0 – 46,0) (Tabela 3).

Resumidamente, nós identificamos que o escore do PS do ECOG foi um preditor de sobrevida nos pacientes com DPM (Tabela 5).

Tabela 2. Características demográficas da população e variáveis potencialmente predictoras da amostra em estudo (N=165)

Variáveis	Valores*
Homens, n (%)	77 (47,0)
Mulheres, n (%)	88 (53,0)
Idade mediana (anos)	60 (1,0 - 95,0)
Nível mediano de glicose no líquido pleural, mg/dL	96 (2,0 – 440,0)
Nível mediano do DHL no líquido pleural, U/L	589 (124,0 – 5506,0)
Nível mediano das proteínas no líquido pleural, g/dL	4,4 (0,5 – 5,9)
Nível mediano dos neutrófilos no líquido pleural, %	13 (0,0 – 99,0)
Nível mediano dos linfócitos no líquido pleural, %	75 (1,0 – 100,0)
ECOG PS, grau 0 (%)	9 (5,0)
ECOG PS, grau 1 (%)	9 (5,0)
ECOG PS, grau 2 (%)	19 (12,0)
ECOG PS, grau 3 (%)	47 (29,0)
ECOG PS, grau 4 (%)	81 (49,0)
Citologia pleural positiva, n (%)	89 (54,0)
Histologia pleural positiva, n (%)	83 (50,0)
Exsudato, n (%)	70 (92,0)

*Nota: noventa pacientes sem os níveis de glicose e proteínas; noventa e três sem os dados da DL; cento e dezesseis sem a contagem de neutrófilos; cento e dezessete sem a contagem de linfócitos; e oitenta e nove sem a classificação bioquímica do derrame pleural. DL: desidrogenase lática; PS: performance status – capacidade funcional

Tabela 3. Análise da sobrevida de acordo com o tipo de tumor primário

Tipo do tumor primário	n (%)	Sobrevida Global Mediana (meses)*
Ovário	10 (6,0)	21,0 (5,0-46,0)
Mama	43 (26,0)	6,0 (1,0-58,0)
Linfoma	21 (13,0)	4,0 (1,0-55,0)
Pulmão	59 (36,0)	4,0 (1,0-96,0)
Desconhecido	08 (5,0)	4,0 (1,0-13,0)
Outro	24 (14,0)	3,5 (1,0-89,0)
Total	165 (100,0)	5,0 (1,0-96,0)

*Teste de KruskalWallis: H = 55,014; p < 0,05

Tabela 4. Análise univariada da associação entre os fatores prognósticos potenciais e a sobrevida dos 165 pacientes com DPM

Fatores Prognósticos	Categorias	Sobrevida Global Mediana (meses) – (IC 95%)	HazardRatio (IC 95%)	Valor P
ECOG PS	0	55,0 (46,0-58,0)	1,0	< 0,0001*
	1	22,0 (22,0-27,0)	1,67 (0,933,01)	
	2	18,0 (13,0-19,0)	2,13 (1,243,63)	
	3	7,0 (6,0-8,0)	3,72 (2,26-6,11)	
	4	1,0 (1,0-2,0)	10,50 (5,96-18,50)	
Sexo	Masculino	3,0 (2,0-5,0)	1,14 (0,80-1,61)	0,4105
Neutrófilos no líquido pleural (%)	≥13,0	4,0 (2,0-8,0)	1,23 (0,70-2,16)	0,4091
Glicose no líquido pleural(mg/dL)	< 96,0	3,0 (2,0-7,0)	1,04(0,66-1,64)	0,8323
DHL no líquido pleural (U/L)	≥ 589,0	3,5 (2,0-7,0)	1,18 (0,74-1,88)	0,4247
Linfócitos no líquido pleural (%)	≥ 75,5	3,5 (2,0-7,0)	1,14(0,64-2,01)	0,6040
Idade (anos)	≥ 60	4,0 (3,0-6,0)	1,08(0,79-1,47)	0,5618
Proteínas no líquido pleural (g%)	≥ 4,4	5,0 (3,0-7,0)	1,26 (0,80-2,00)	0,2590
Histopatologia	Positiva	6,0 (2,0-5,0)	1,33(0,97-1,81)	0,0429*
Citologia	Positiva	6,0 (4,0-8,0)	1,25(0,88-1,78)	0,0403*
Classificação	Exsudato	4,0 (3,0-6,0)	1,04 (0,44-2,43)	0,9161
Câncer (sítio primário)	Ovário	21,0 (8,0-22,0)	1,99(1,23-3,22)	0,0186*

* valor p(não ajustado), Chi-square ≤ 0,10 = variáveis estatisticamente significantes; ECOG: EasternCooperativeOncologyGroup; DHL: desidrogenase láctica; IC: interval de confiança.

Tabela 5. Análise da regressão proporcional de Cox para os fatores prognósticos estatisticamente significantes através da análise univariada em relação aos pacientes com DPM

Fatores	Coefficiente de regressão (b)	HazardRatio	IC 95% do HR	Valor de P (ajustado)*
ECOG OS	4,2984	73,58	23,44 – 230,95	< 0,0001
Histopatologia	0,3752	1,45	0,86 – 2,43	0,15
Citologia	0,1557	0,85	0,51 – 1,41	0,54
Sítio do Câncer	0,053	1,05	0,52 – 2,14	0,88

*Modelo de ajuste com todas as co-variáveis: Qui-quadrado para a hipótese nula = 311,58p < 0,0001; IC: Intervalo de Confiança; ECOG: EasternCooperativeOncologyGroup

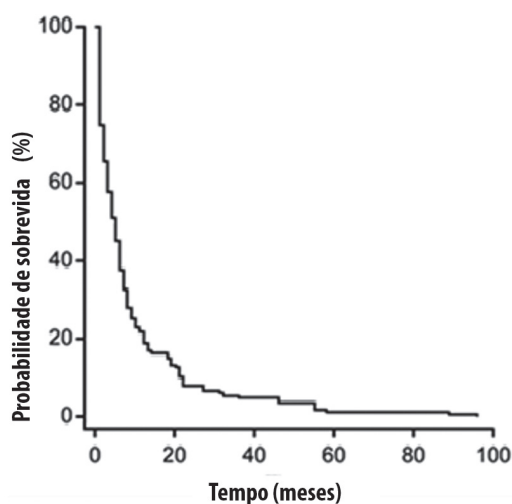


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a sobrevida global da população do estudo (165 pacientes) A sobrevida global mediana de todo o grupo de 5 meses (IC 95%: 1,0 – 96,0; p < 0,05)

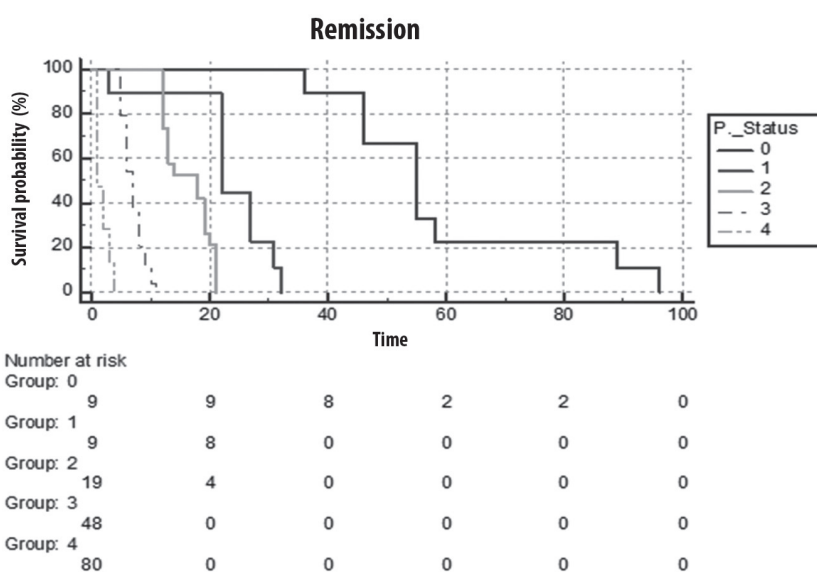


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier demonstrando a relação do escore ECOG PS com a sobrevida dos pacientes com DPM. Houve diferença significativa na sobrevida para os pacientes com ECOG PS 1 a 4 (Chi-quadrado = 242,15, p < 0,0001. ECOG PS 1 (HR: 1,67, IC 95%: 0,93 – 3,01, p < 0,05); ECOG PS 2: (HR: 2,13, IC 95%: 1,24 – 3,67, p < 0,05); ECOG PS 3: (HR: 3,72, IC 95%: 2,26 – 6,11, p < 0,05) e ECOG PS 4: (HR: 10,50, IC 95%: 5,96 – 18,50, p < 0,05)

Discussão

Este estudo foi delineado para identificar os fatores prognóstico nos pacientes com DPM e um diagnóstico confirmado de câncer.

Todos os pacientes do estudo foram diagnosticados através de exames e procedimentos convencionais, e nenhum recebeu tratamento inicial para seu DPM (Tabela 2). A relação homem / mulher e a idade mediana de 60 anos foram similares às características demográficas descritas em outras séries por outros autores^{23,24}.

O DPM isolado e de pequeno volume é um fator prognóstico que está associado com sobrevida significativamente menor nos pacientes com câncer de pulmão^{25,26}. Entretanto, isto depende do estadiamento e da classificação histopatológica da neoplasia. De maneira semelhante aos diversos estudos mencionados por Light^{7,8}, o câncer do pulmão (36%), o câncer da mama (26%), e os linfomas (13%) foram os tumores primários mais frequentes em nossa série (Tabela 2). Todos os pacientes com DPM e câncer do pulmão em nossa série foram do tipo carcinoma de não pequenas células. Entretanto, estudo de Jimenéz et al.²⁷, DPMs maciços (ao contrário dos pequenos) foram associados a pior sobrevida, independentemente da idade e do tipo histopatológico.

De acordo com o International Staging System for Lung Cancer²⁸, o tempo de sobrevida para pacientes com DPM é pior em todos os estádios do câncer do pulmão²⁹. Geralmente, a extensão anatômica do DPM, como determinado pelo sistema TNM é o maior importante fator prognóstico para o câncer do pulmão. Em 2007, The International Association for Study of Lung Cancer estabeleceu que a presença de derrame pleural classifica o paciente como T4. A Se o for DPM a doença é considerada doença metastática (M1b)³⁰. O tempo de sobrevida após o diagnóstico varia de 1 a 96 meses (mediana: 5 meses) nos pacientes do nosso estudo (Tabela 3). Sears e Hadju³¹ demonstraram resultados idênticos aos do nosso estudo, com uma sobrevida média de 5 meses ou menos após o diagnóstico de DPM. No nosso estudo, os pacientes com câncer de ovário e DPM tiveram sobrevida prolongada (21 meses, variando de 5,0 a 46 meses) daqueles pacientes com neoplasias de outros sítios (Tabela 3). O local mais frequente de metástases extra-abdominais nos casos de câncer de ovário é a cavidade pleural^{32,33}. A sobrevida mediana em um grupo de 214 pacientes com carcinoma do ovário e DPM (estádio IV) foi 24 meses^{34,35}. Em estudo publicado por Anevlaviset al.²⁴ os pacientes com linfomas tiveram uma sobrevida mediana melhor (26 meses), e os pacientes com tumores de ovário e mama tiveram o segundo melhor tempo de sobrevida (18 e 15 meses, respectivamente). Em 120 casos de DPM relatados por Martinez-Morangonet al.⁹, a sobrevida global foi de 9 meses.

Em nosso estudo, a análise univariada de Kaplan-

-Meier demonstrou que a sobrevida foi significativamente relacionada ao PS da ECOG, ao sítio do tumor primário, citologia pleural positiva e histologia pleural positiva. Outros potenciais fatores diagnóstico independentes não afetaram a sobrevida (Tabela 4). Entre os 171 pacientes incluídos no estudo de Molengraft e Voojjs³⁶, somente 4% com citologia pleural positiva sobreviveram por 2 anos após o diagnóstico.

Em nosso estudo, a análise de regressão de Cox demonstrou que somente o PS da ECOG foi um fator preditivo de sobrevida significativo. Diferentes estudos têm demonstrado que a capacidade funcional (PS) é um fator prognóstico importante em portadores de neoplasias^{15,20-25}. A escala da ECOG avalia a progressão da doença e quantifica a extensão do comprometimento da doença na vida diária do paciente¹⁵.

Nossos achados estão de acordo com aqueles de Burrowset al.²³ e Anevlavis et al.²⁴. Ambos os estudos identificaram o PS como um fator preditor de sobrevida em pacientes com DPM. Burrowset al.²³ demonstraram que somente a escala de Karnofsky no momento da toracoscopia era capaz de prever a sobrevida nos pacientes com DPM sintomáticos e recorrentes. Anevlaviset al.²⁴ concluíram que os fatores prognósticos que afetavam os pacientes com DPM foram: o PS (ECOG), a histologia do tumor primário e a relação neutrófilos/linfócitos no derrame pleural. Bielsa et al.²⁶ demonstraram que o tipo do tumor e alguns achados bioquímicos no líquido pleural (pH e a concentração de proteínas e da desidrogenase láctica) afetariam a sobrevida dos pacientes com DPM.

Nossos achados – pH do líquido pleural e os níveis da glicose – foram diferentes daqueles de outros estudos publicados. No estudo de Heffner et al.³⁷, o pH do líquido pleural não foi preditivo da necessidade de pleurodese em pacientes selecionados, com base na sobrevida estimada. Entretanto, Rodriguez-Panadero e Lopez-Mejias³⁸ concluíram que o pH (< 7,35) e a glicose (< 60 mg/Dl) no líquido pleural eram fatores de riscos para uma pior sobrevida nos pacientes com neoplasia e derrame pleural.

Nosso estudo acrescentou informação importante à literatura existente. A sobrevida estimada pode ajudar na determinação do tipo mais apropriado de tratamento intrapleural para o DPM (i.e.: pleurodese x drenagem crônica através de cateter subcutâneo). Existem diferentes opções para o tratamento dos pacientes com DPM incluindo a quimioterapia^{5,8}, a toracocentese terapêutica, a pleurodese química com drenagem intercostal ou por toracoscopia, a derivação pleuro-peritoneal e a pleurectomia aberta. Cada um destes procedimentos pode melhorar, com sucesso, a dispneia mas todos podem estar associados a complicações potenciais. Quando a expectativa de sobrevida é curta os procedimentos menos invasivos devem ser considerados (p.ex.: a toracocentese de repetição para o alívio dos sintomas)^{7,8,39}.

Limitações do Estudo

Nosso estudo possui algumas limitações. Nossos dados têm origem em um único centro de referência, o estudo é retrospectivo, com pequeno número de pacientes em algumas categorias e não há pacientes com mesotelioma. A ausência destes pacientes em nossa coorte possivelmente se deve ao fato de a incidência desta neoplasia em nosso país ser muito baixa: 221 casos relatados no período de 2000 a 2011⁴⁴.

Conclusões

Este estudo demonstra que o PS da ECOG é um preditor independente de sobrevida para os pacientes como DPM no momento do diagnóstico inicial. O PS da ECOG é um fator prognóstico significativo que pode auxi-

liar os médicos selecionar os pacientes para o tratamento paliativo apropriado desta síndrome. Entretanto, outros estudos, com maior número de casos, são necessários para concluir que apenas um único fator possa ser considerado um preditor de sobrevida. Além disso, estes estudos provavelmente necessitam ser confirmados por estudos prospectivos a fim de se determinar a escolha do melhor tratamento capaz de oferecer a melhor qualidade de vida.

Agradecimentos: Os demais autores agradecem ao Prof. Cyro Teixeira da Silva Junior pelo planejamento estatístico desse trabalho que já foi publicado na íntegra pelo BMC Pulmonary Medicine 2015;15:29 DOI 10.1186/s12890-015-0025-z.

Referências

1. Froudarakis ME. Pleural effusion in lung cancer: more questions than answers. *Respiration*. 2012;83(5):367-376.
2. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura. An analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977;63(5):695-702.
3. HaasAR, Sterman DH, Musani AI. Malignant pleural effusions: management options with consideration of coding, billing, and a decision approach. *Chest*. 2007;132 (3): 1036-1041.
4. Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii32-ii40.
5. Light RW. Pleural diseases, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
6. Ernam D, Ataly F, Hasanogley HC, Kaplan, O. Role of biochemical tests in the diagnosis of exudative pleural effusions. *ClinBiochem*. 2005;Jan;38(1):19-23.
7. Ekpe EE, Ikpe M, In U. Palliative treatment of malignant pleural effusion. *DiagTher Stud*. 2013;2(1):8-20.
8. Hooper C, Lee YC, Maskell N. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010;65(Suppl 2):ii4-ii17.
9. Martínez-Moragon E, Aparicio J, Sanchis J, Menéndez R, Rogado MC, Sanchis F. Malignant pleural effusion: prognostic factors for survival and response to chemical pleurodesis in a series of 120 cases. *Respiration*. 1998;65(2):108-113
10. Teixeira LR, Pinto JAF, Marchi E. Malignant pleural effusion. *J Bras Pneumol*. 2006;32(Suppl 4):S182-S189.
11. Zarogoulidis K, Zarogoulidis P, Darwiche K, Tsakiridis K, Machairiotis N, Kougioumtzi K, et al. Malignant pleural effusion and algorithm management. *J Thorac Dis*. 2013;5(Suppl 4):S413-S419.
12. Nam H-S. Malignant pleural effusion: medical approaches for diagnosis and management. *TubercRespir Dis*. 2014;76(5):211-217.
13. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. *Chest*. 2010;138(50):1242-6.
14. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J ClinOncol*. 1982;5(6):649-655.
15. Orr ST, Aisner J. Performance status assessment among oncology patients: a review. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(12):1423-1429.
16. Garber C. MedCalc software for statistics in medicine. *Clin Chem*. 1998;44(5):1370.
17. Altman DG, Royston. What do we mean by validating a prognostic model? *Statist Med*. 2000;19(4):453-473.
18. Kaplan E, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53(282):457-481.
19. Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB, Rosati RA. Regression modelling strategies for improved prognostic modelling. *Stat Med*. 1984;3(2):143-152.
20. Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre MR. Survival analysis techniques. *Cad SaudePublica*. 2002;18(3):579-94
21. Mallet S, Royston P, Waters R, Dutton S, Altman DG. Reporting performance of prognostic models in cancer: a review. *BMC Med*. 2010;8:21-31.
22. Royston P, Altman DG. External validation of a Cox prognostic model: principles and methods. *BMC Med Res Methodol*. 2013;13:33-9.
23. Burrows CM, Mathews C, Colt HG. Predicting survival in patients with recurrent symptomatic malignant pleural effusions. *Chest*. 2000;117(1):73-78.
24. Anevlavis S, Kouliatsis G, Sotiriou I, Koukourakis MI, Archontogeorgis K, Karpathiou G, et al. Prognostic factors in patients presenting with pleural effusion revealing malignancy. *Respiration*. 2014;87(4):311-316.
25. Clive AO, Kahan BC, Hooper CE, Bhatnagar R, Morley AJ, Zahan-Evans N, Bintcliffe OJ, Boshuizen RC, Fysh ETH, Tobin CL, Medford ARL, Harvey JE, van den Heuvel MM, Lee YCG, Maskell NA. Predicting survival in malignant pleural effusion: development and validation of the LENT prognostic score. *Thorax*. 2014;69:1098-1104.
26. Bielsa S, Salud A, Martínez M, Esquerda A, Martín A, Rodríguez-Panadero F, Porcel JM.- Prognostic significance of pleural fluid data in patients with malignant effusion. *Eur J Int Med*. 2008, 19:334-339.
27. Naito T, Satoh H, Ishikawa H, Yamashita YT, Kamma H, Takahashi H, et al. Pleural effusion as a significant prognostic factor in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 1997;17(6):4743-4746.
28. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN, Memon A, Lee SK, Nam HS, et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small cell lung cancer. *J ClinOncol*. 2014;32(9):960-967.
29. Jimenez D, Diaz G, Gil D, Cicero A, Perez-Rodriguez E, Sueiro A, Light RW. Etiology and prognostic significance of massive pleural effusions. *Respir Med*. 2005;99(9):1183-1187.
30. Mountain CF. A new international staging system for lung cancer. *Chest*. 1986;89(4 Suppl):225S-33S.
31. Sugiura S, Ando Y, Minami H, Ando M, Sakai S, Shimokata K. Prognostic value of pleural effusion in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 1997;3(1):47-50.
32. Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours. *J ThoracOncol*. 2007;2(8):706-714.
33. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology*. 2012;17(7):1060-1067.
34. Sears D, Hadji SI. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *ActaCytol*. 1987;31(2):85-97.
35. Winberger P, Wehling M, Lehmann N, Kimmig R, Schmalfeldt B, Burges A, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease. *Ann SurgOncol*. 2010;17(6):1642-1648.
36. van de Molengraft FJJM, Vooijs GP. Survival of patients with malign

- nancy-associated effusions. ActaCytol. 1989;33(6):911-916.
37. Heffner JE, Nietert PJ, Barbieri C. Pleural fluid pH as a predictor of survival for patients with malignant pleural effusions. Chest. 2000;117(1):79-86.
 38. Rodriguez-Panadero F, Lopez-Mejias J. Survival time of patients with pleural metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. Chest. 1989;95(2):320-324.
 39. HugginsJT, DoelkenP, Sahn SA. IntrapleuralTherapy. Respirology. 2011;16(6):891-9.
 40. Davies HE, Mishra EK, Kshan BS, Wrightson JM, Stanton AE, Guhan A et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion. JAMA 2012;307(22):2383-9.
 41. Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, Toloza EM, D'Amico TA, Sutherland S et al. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 3012). J Nat Comp Canc Netw.2012;10:975-82.
 42. Olden AM, Holloway R. Treatment of malignant pleural effusion: PleuRx catheter or talc pleurodesis? A cost-effectiveness analysis. J Palliat Med 2010;13(1):59-65.
 43. MacEachern P, Tremblay A. Pleural controversy pleurodesis versus indwelling pleural catheters for malignant effusions. Respirology.2011;16(5):747-54.
 44. Estimativa de Câncer 2016 in <http://www.inca.gov.br/estimativa2016/>
-

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

