

Artigo de atualização

Biomarcadores tumorais pleurais na prática clínica: úteis? Inúteis? Incompreendidos?

Pleural tumor markers in clinical practice: useful? Useless? Misunderstood?

*Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Joeber Bernardo Soares de Souza², Jorge Luiz Barillo³,
Patrícia Siqueira Silva⁴, Rodolfo Fred Behrsin⁵, Elizabeth Giestal de Araujo⁶*

Resumo

Os biomarcadores tumorais dosados no líquido pleural possuem relevância estatística e clínica para serem utilizados como sugestão do diagnóstico diferencial entre derrames pleurais malignos e benignos nos casos onde os primeiros resultados da citopatologia e histopatologia são ambos inconclusivos.

Descritores: derrame pleural, biomarcadores tumorais

Abstract

Tumor biomarkers measured in pleural fluid have statistical and clinical relevance for use as a suggestion of differential diagnosis between benign and malignant pleural effusions in cases where the first results of cytopathology and histopathology are both inconclusive.

Keywords: Pleural effusion, cytology, tumour biomarkers

Os autores negam conflito de interesses.

1. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense – UFF (Niterói, Rio de Janeiro);
2. Médico pneumologista do Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP);
3. Cirurgião de tórax vinculado ao Serviço de Pneumologia do HUAP e do Hospital Santa Isabel (Petrópolis, Rio de Janeiro);
4. Especialista em Análises Clínicas pela UFF;
5. Professor Assistente de Pneumologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO);
6. Professora titular do Departamento de Neurobiologia do Instituto de Biologia da UFF.

Endereço para correspondência: Cyro Teixeira da Silva Junior - Rua da Conceição 13/210 – CEP: 24 020 080 - Centro – Niterói (RJ) – Brasil

Email: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Introdução

Os exames decorrentes dos procedimentos cirúrgicos para investigar a causa de um derrame pleural maligno são a citopatologia do líquido pleural e o histopatológico pleural. Estes exames comprovam o diagnóstico de derrame pleural maligno. Outros exames disponíveis que podem auxiliar a suspeitar do diagnóstico são os biomarcadores tumorais¹.

Uma variedade de substâncias foi qualificada como marcadores tumorais, incluindo antígenos oncofetais, proteínas placentárias, hormônios, enzimas, metabólitos de catecolaminas e outras espécies moleculares. Classicamente, os marcadores tumorais são produzidos por células neoplásicas e liberados na corrente sanguínea. Entretanto, esses biomarcadores podem ser produzidos por tecidos locais invadidos pelo tumor em resposta a invasão direta ou mudanças metabólicas induzidas pelo tumor². Assim, podemos conceituar marcador tumoral de uma maneira mais precisa como sendo "uma substância biológica que expressa alterações celulares e moleculares associadas à transformação maligna". A detecção pode ser realizada em amostras diversas como células, biópsias de tecido, sangue ou líquido orgânico².

Existem vários critérios de classificação dos biomarcadores tumorais. O proposto por Schwartz², classifica os marcadores tumorais em: a) intermediários ou precoces que expressam alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; e b) marcadores tumorais diagnósticos que estão presentes em associação com a malignidade.

Os biomarcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, no estadiamento, na avaliação de resposta terapêutica, na detecção de recidivas e prognóstico².

As diretrizes britânicas da *British Thoracic Society* (BTS) publicadas em 2010 afirmam textualmente que "marcadores tumorais no líquido pleural e soro atualmente não têm um papel na investigação do derrame pleural". Exemplifica com a baixa sensibilidade combinada de 54% dos biomarcadores CEA, CA-125, CA 15-3 e CYFRA 21-1. Outro exemplo citado pela diretriz da BTS é a mesotelina, com estudos demonstrando sensibilidades entre 48% e 84% e especificidade entre 70% e 100% para o diagnóstico

de mesotelioma, com resultados falso-positivos para adenocarcinomas de pulmão, linfomas, adenocarcinomas metastáticos de pâncreas e carcinoma de ovário³.

As diretrizes brasileiras publicadas em 2006 afirmam textualmente que "marcadores tumorais do líquido pleural têm um papel secundário no diagnóstico dos derrames neoplásicos. São úteis mais como marcadores de evolução da doença e na diferenciação entre adenocarcinomas e o mesotelioma"⁴.

Um estudo da Universidade Federal Fluminense pioneiro no Brasil realizou 88 dosagens de CEA no soro (CEA-S) e no líquido pleural (CEA-L) retirados simultaneamente de cada paciente (44 pacientes) conforme mostrado na tabela 1. Os grupos de pacientes estudados, de ambos os sexos, com causas comprovadas de derrame pleural foram malignidade (n=17), tuberculose (n=20), transudatos (n=5), infarto pulmonar (n=1) e lupus eritematoso sistêmico (n=1). Pelo teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi significativa (P<0,01) a dosagem do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural transudativo, tuberculoso e maligno, assim como foi significativo (P<0,05) a variação nos níveis do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural maligno e transudativo e nos grupos de pacientes com derrame pleural maligno e tuberculoso. Não foi significativo (P>0,05) a variação dos níveis do CEA-L entre os grupos de pacientes com derrame pleural transudativo e tuberculoso⁵.

Tabela 1. Resultados das dosagens quantitativas do CEA-L, método MEIA, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural

DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PACIENTES*	LIMITES DE CEA-L (ng/mL)
ADENOCARCINOMA	18	0,6 – 807,0
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	3	15,4 – 24,4
CARCINOMA INDIFERENCIADO	1	1,1
LINFOMAS	3	0,6 – 2,7
TUBERCULOSE	42	0,2 – 20,9
TRANSUDATOS	5	0,1 – 1,6
OUTROS BENIGNOS	8	0,7 – 2,4

x² = 43, 1723 (p menor do que 0,001); média de idade dos pacientes: 59,14 anos (18-79).

FONTE: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF

Em 2004 a casuística dos autores anteriores foi ampliada para 80 dosagens de CEA dosados somente no líquido pleural (tabela 2)⁶.

Tabela 2. Resultados dos parâmetros diagnósticos do exame do CEA-L, método MEIA, para diagnóstico de adenocarcinoma pleural, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural. Limiar crítico discriminativo maior ou igual a 20 ng/mL

CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS	RESULTADOS (%)	INTERVALO DE CONFIANÇA (95%)
SENSIBILIDADE	70,0	60,0 – 80,0
ESPECIFICIDADE	90,0	83,5 – 96,5
VALOR PREDITIVO POSITIVO	80,0	71,2 – 88,7
VALOR PREDITIVO NEGATIVO	90,0	83,5 – 96,5
EFICIÊNCIA/ACURÁCIA	90,0	83,5 – 96,5
PREVALÊNCIA DA DOENÇA	22,5	13,3 – 31,6

FONTE: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF

Na presente casuística o valor de referência do CEA-L foi selecionado pelo método de contra-balanço, como sendo de 20ng/mL, o que pode ter reduzido a sensibilidade, mas aumentou a acurácia (eficiência) máxima do exame. Somente um paciente com tuberculose pleural apresentou dosagem quantitativa de 20,9ng/mL para o CEA-L. Os resultados encontrados no estudo atual estão de acordo com vários outros, mas com técnicas de dosagem por radioimunoensaio ou ELISA⁷⁻¹¹. Outros trabalhos também concluíram que a dosagem do CEA-L foi útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente do adenocarcinoma pleural. Trabalhos publicados no exterior relataram conclusões semelhantes¹²⁻¹⁸.

Nos anos de 2008 e 2009 o mesmo grupo de pesquisa da UFF publicou dois trabalhos originais de pesquisa sobre neuron-specific enolase no líquido pleural (NSE-L)^{17,18}. Um destes trabalhos teve como objetivo principal determinar um valor de referência ou *cut-off* e os parâmetros diagnósticos da dosagem da NSE-L para o diagnóstico diferencial no líquido pleural dosada por imunofluorometria a tempo resolvido. Na casuística mencionada a NSE-L foi avaliada em 70 (setenta) pacientes: 20 pacientes com derrame pleural maligno devido a NSCLC ou carcinoma brônquico não pequenas células (n=15), linfomas (n=4) e neuroblastoma (n=1). A tuberculose no grupo controle representou 33% dos casos de derrame pleural benigno. O grupo com doenças malignas, de ambos os sexos, possuía média de idade de 67,6 anos (35-92). O grupo controle, de ambos os sexos, possuía média de idade de 49 anos (3-94). A média de dosagens de NSE-L foi mais elevada no grupo maligno (38,5 ± 59,9mcg/L) do que no grupo benigno (9,35 ± 23,7mcg/L) com um valor de p bicaudal igual a 0,0304. A comparação pelo teste de Kruskal-Wallis foi estatisticamente significativa (H=9,998, p=0,0067). O teste *post-hoc* de Dunn calculou uma diferença estatisticamente significativa entre as doenças benignas e NSCLC (p menor do que 0,01), mas não entre linfomas versus NSCLC (p maior do que 0,05) e linfomas versus doenças benignas (p maior do que 0,05). O VR calculado para o diagnóstico de derrame pleural maligno foi de 28,5mcg/L, pelos métodos de contrabalanço e do OR (*diagnostic odds ratio*). Para uma prevalência pré-teste de 28,6%, os parâmetros de padronização do teste da NSE-L, no VR determinado, para o diagnóstico de derrame pleural maligno foi sensibilidade de 30%; especificidade de 96%; VPP de 75%; VPN de 77%; eficiência de 77,1%; razão de verossimilhança positiva de 7,5 e razão de verossimilhança negativa de 0,32. Os autores concluíram que a dosagem de NSE-L foi útil para diferenciar derrame pleural maligno e benigno^{17,18}.

Outro estudo brasileiro recente concluiu que devido a alta especificidade e uma sensibilidade de cerca de 60%, as concentrações de biomarcadores tumorais em derrames pleurais podem ser avaliados em casos de

citologia inconclusiva em pacientes com uma elevada probabilidade pré-teste de doença maligna ou um histórico de câncer¹⁹.

Como conclusão afirmamos com absoluta convicção que os biomarcadores tumorais dosados no líquido pleural possuem relevância estatística e clínica para serem utilizados como sugestão do diagnóstico diferencial entre derrames pleurais malignos e benignos nos casos onde os primeiros resultados da citopatologia e histopatologia são ambos inconclusivos.

Referências

1. Silva Junior CT, Souza JBS, Barillo JL, Cardoso RBB, Kanaan S, Xavier AR, et al. Biomarcadores diagnósticos de tuberculose em pleurologia. *JBM*. 2013; 101 (5): 21-23.
2. Schwartz MK. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenbergs SA, editors. *Cancer: principles and practices of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1993; p531-542.
3. Hooper C, Gary Lee YC, Maskell N. BTS guidelines investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax*. 2010; 65: ii4-ii17.
4. Teixeira LR, Pinto, JAF, Marchi E. Derrame pleural neoplásico. *J Bras Pneumol*. 2006; 32 (S 4): S 182- S189.
5. Silva Junior CT, Paula A, Braga ACO, Vieira RMR, Gomes RLC. Antígeno carcinoembrionário – valor diagnóstico na síndrome do derrame pleural. *J Pneumol*. 1990; 16: 15.
6. Silva Junior CT, Cardoso GP, Braga ACO et al. Antígeno carcinoembrionário pleural: casuística do Hospital Universitário Antônio Pedro (1993-1998). *Pulmão RJ*. 2004; ; 13(1): 13-18.
7. Bonjean S, Cristoferi M, Ratibondi S. Analytical contribution of CEA MEIA IMX. *J Nucl Med Allied Sci*. 1990;34(S4):261-270.
8. Maiolini R, Bagrel A, Chavance C, Krebs B, Herbeth B, Masseyeff R. Study of an enzyme immunoassay kit for carcinoembryonic antigen. *Clin Chem*. 1980;26(12):1718-1722.
9. Lin J, Yan F, Ju H. Noncompetitive enzyme immunoassay for carcinoembryonic antigen by flow injection chemiluminescence. *Clin Chim Acta*. 2004;341(1-2):109-115.
10. Matsumoto K, Yuan J, Wang G, Kimura H. Simultaneous determination of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in human serum by time-resolved fluoroimmunoassay. *Anal Biochem*. 1999;276(1):81-87.
11. Wagner IC, Guimarães MJB, Silva LKN, Melo FM, Muniz MTC. Avaliação dos valores sérico e pleural dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em portadores de derrame pleural. *J Bras Pneumol*. 2007; 33 (2): 185-191.
12. Ryu JS, Lee HJ, Cho JH, Han HS, Lee HL. The implication of elevated carcinoembryonic antigen level in pleural fluid of patients with non-malignant pleural effusion. *Respirology*. 2003;8(4):487-491.
13. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenez-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer*. 1996;78(4):736-740.
14. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C, Candela A, Martin C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Lung Cancer*. 2002;36(1):83-89.
15. Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, Reyre J, Carles P, Serre G. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer*. 1999;81(6):1059-1065.
16. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, Orriols R. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Cancer*. 1999;86(8):1488-1495.
17. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Avaliação preliminar da enolase neurônio-específica para o diagnóstico diferencial na síndrome do derrame pleural. *Pulmão RJ*. 2008; 17 (1): 13-17.
18. Silva Junior CT, Cardoso GP, Araujo EG. Valor de referência e parâmetros de diagnóstico da enolase neurônio específica pleural (NSE-L) no Brasil - Estado do Rio de Janeiro. *Pulmão RJ*. 2009; S3: S14.
19. Antonangelo L, Sales RK, Corá AP, MMP Acencio, Teixeira LR, Vargas FS. Pleural fluid tumour markers in malignant pleural effusion with inconclusive cytologic results. *Curr Oncol*. 2015; 22(5): e336-e341.

Apoiadores PulmãoRJ



Apoiadores SOPTERJ

