

## Follow-up do doente oncológico pulmonar. O Papel do Pneumologista Oncológico

JOÃO CUNHA\*

Hospital de São Marcos, Braga

O cancro do pulmão (C.P.) em fase clínica sintomática representa uma fase tardia da sua evolução, com uma sobrevida global aos 5 anos à roda de 10% a 13% apesar das terapêuticas multidisciplinares (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, imunoterapia, etc.).

Nos casos diagnosticados em que é possível a cirurgia curativa, o que representa cerca de 20% dos tumores malignos diagnosticados, a esperança de vida é melhor.

Apesar da cirurgia curativa, a percentagem de recidiva é grande, mesmo para o estadió I (10) como se vê nesta série de Walsh em que foram seguidos 358 doentes após cirurgia curativa:

- 24,2 % de recidivas para o estadió I
- 48,9 % para o estadió II
- 54,5 % para o estadió III.

A taxa de recidiva global anda à roda de 75% e 87% de todos os doentes com cancro de pulmão diagnosticados estão mortos aos 5 anos (14).

Contudo a sobrevida cumulativa aos 5 anos por estadiós anatómicos é de 50% para o estadió I, 28% para o estadió II, 18% para o estadió IIIa, 9% para o estadió IIIb e 0% para o estadió IV (24) (Fig. 1).

Sendo o *follow-up* uma forma de vigilância numa determinada população cuja intenção é detectar precocemente a recidiva de forma a que o seu tratamento possa melhorar a sobrevida e a qualidade de vida individual e da população em questão (1) e não sendo conhecida a verdadeira estratégia de *follow-up*, como devemos e quem deve conduzir o *follow-up* do C.P. (10,12,14).

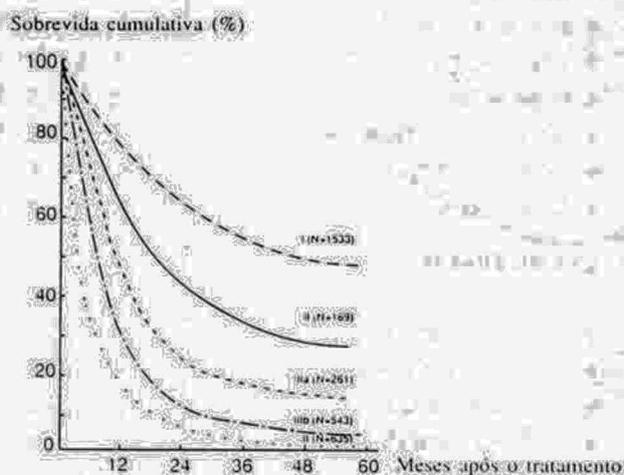


Fig. 1 - Adaptado de Sotto-Mayor R. (24)

Em minha opinião deverá ser o médico que habitualmente diagnostica, estadia e intervém na decisão e aplicação da terapêutica, ainda que integrado numa equipa multidisciplinar, de forma a permitir o melhor acompanhamento do doente.

Os doentes tratados com cirurgia ou radioterapia com finalidade curativa estão sujeitos a recorrência tumoral local e à distância, ao desenvolvimento de um segundo tumor primitivo pulmonar ou outro [cerca de 2% ao ano segundo Johnson (14)] e ainda estão sujeitos a várias comorbilidades relacionadas com o tabagismo (como enfisema, doença coronária, etc.) que irão causar perturbações na qualidade de vida apesar do bom acompanhamento médico; temos ainda as complicações inerentes às terapêuticas aplicadas (13).

O *follow-up* do C.P. poderá ser feito com finalidade investigacional prospectiva ou com finalidade clínica e é sobre este último que me irei debruçar.

\* Assistente Graduado de Pneumologia

Mas então quais os exames a fazer? Quando fazer? Quantas vezes? Por quanto tempo? Porquê? (2)

Espera-se da vigilância do C.P. "curado" que o reconhecimento precoce da recidiva assintomática possa ser sujeita a uma terapêutica eficaz, com potencialidade curativa, capaz de prolongar a vida, melhorar a qualidade de vida e em raras circunstâncias controlar a recidiva. Em várias séries de *follow-up* pós-cirurgia, ainda que pequenas em que os doentes com C.P. recidivado foram sujeitos a reintervenção cirúrgica ou radioterapia (RT) experimentaram uma sobrevida aos dois anos à roda de 22 %, valor semelhante à sobrevida do estadio III primitivo (13).

Contudo noutras séries demonstram que a taxa de sobrevida da recidiva diagnosticada assintomaticamente é idêntica à diagnosticada com sintomas (10,12).

A descoberta precoce de um segundo tumor primitivo pulmonar ou outro de forma a que possa ser sujeito a tratamento potencialmente curativo é intenção do *follow-up*.

A taxa de ocorrência do segundo tumor primitivo aumenta a longo prazo e é aproximadamente 10% de todos os tumores tratados cirurgicamente (2); numa revisão recente (10) apenas 1/3 foram tratados com intenção curativa e o impacto na sobrevida global foi pequeno com uma probabilidade de cura à roda de 0,25 % de todos os pacientes inicialmente curados pela cirurgia (11).

Os médicos também fazem *follow-up* por hábitos enraizados ao longo dos tempos e por razões psicológicas que os deixam mais tranquilos consigo mesmos permitindo uma relação com o doente mais aprovada por este e em relação com os colegas que referenciam o doente. Acresce ainda as razões humanísticas em que o acompanhamento destes doentes se traduz por uma maior segurança fornecendo ao doente um suporte vital para uma caminhada algo conturbada até ao fim.

Qual a periodicidade e quais os testes de *follow-up*?

Um bom teste de *follow-up* deve ser específico, sensível, confortável, seguro, barato e conveniente (1).

A probabilidade de recidiva tumoral diminui ao longo do tempo mas a ocorrência de um segundo

tumor primitivo aerodigestivo aumenta, por isso a maioria dos autores advogam que se mantenha a mesma periodicidade de observação ao longo do tempo (duas a três vezes por ano) (11,12).

O regime de *follow-up* geralmente consiste na combinação de teste de diagnóstico com a visita: radiografia do tórax, hemograma, testes da função hepática, citologia de expectoração, broncoscopia, tomografia axial computadorizada (TAC) do tórax e do cérebro, cintilograma ósseo, ressonância magnética nuclear (RMN) do tórax e da cabeça. Nenhum destes testes obedece ao item para detecção específica e sensível da lesão.

Numa revisão bibliográfica (Virgo e al) de dez artigos publicados em oito deles trazem estratégias específicas de *follow-up* (12). Neste trabalho a radiografia do tórax foi o teste de diagnóstico mais usado ao lado da importância dada à observação clínica e pesquisa sintomática.

A TAC torácica apresenta uma sensibilidade e especificidade moderada e é considerada o teste mais fiel e com custo benéfico, para avaliar uma potencial neoplasia identificada pela radiografia sendo útil para o seu estadiamento.

A RMN não provou ser superior à TAC no estadiamento e no seu potencial valor no diagnóstico da recidiva ou novo tumor primário; tem custos elevados e limitada acessibilidade.

A tomografia com emissão de Positron, parece promissora na distinção entre lesões solitárias benignas e malignas com a sensibilidade à roda de 97% e uma especificidade de 82%.

O cintilograma com Galium despertou inicialmente algum interesse na detecção de lesões malignas com uma sensibilidade de 70% e uma especificidade de 59%, mas caiu em desuso.

A citologia da expectoração não traz qualquer benefício acrescido à detecção feita pela radiografia. Estudos imuno-histoquímicos de expectoração com dois anticorpos monoclonais contra células tumorais de tumores de pequenas células e de não pequenas células podem predizer o desenvolvimento de tumor dois anos mais cedo que a citologia convencional (12)

com uma sensibilidade à roda de 91% e especificidade de 88%, mas faltam estudos experimentais prospectivos comprovativos.

A broncofibroscopia não é recomendada para a pesquisa sistemática mas pode ser útil para casos orientados com a finalidade de confirmar a suspeita clínica-radiográfica. Quando nesta técnica se fazem biópsia brônquica, escovado brônquico e lavado brônquico dirigidos todos em conjunto oferecem uma sensibilidade de 97,3% e uma especificidade que pode atingir 100%. As técnicas modernas de broncoscopia com sistema LIFE (*Laser Induced Fluorescence Emission*), não acrescentam um aumento de acuidade na detecção de metaplasia e displasia (16).

No contexto de *follow-up* qual o valor dos marcadores tumorais partindo do princípio que a sua elevação sérica pode ser útil para estabelecer o prognóstico e contribuir para a monitorização da eficácia de uma terapêutica (19,20,24). Não existe um marcador tumoral ideal que seja simultaneamente simples, fácil de dosar, específico de órgão, que apareça apenas nas células malignas, que permita o diagnóstico de um cancro, que seja indicador de resposta ao tratamento e que determine o prognóstico. Perante isto estudam-se combinações de marcadores de forma a aumentar a sensibilidade diagnóstica ainda que diminuindo a sua especificidade (Quadro I).

Entre os marcadores mais usados o Antígeno Carcinoembrionário (CEA) aparece elevado em várias

situações tumorais e mesmo em pessoas normais (pe. fumadores); pode ser útil no *follow-up* após tratamento cirúrgico e a sua sensibilidade anda à roda de 54%, havendo uma correlação maior com o Adenocarcinoma (21).

A Neuro Enolase Específica (NSE), é um marcador de diferenciação neuroendócrina e tem uma sensibilidade (74%) e especificidade (83%) para o Carcinoma de Células Pequenas, daí a sua utilidade no *follow-up* da resposta à terapêutica (17), ainda que haja casos de não respondedores em que os valores de NSE também baixem. Níveis normais de NSE antes do tratamento associa-se a maior sobrevida (indicador do prognóstico).

O Antígeno de Carcinoma de Células Escamosas (SCC) e a expressão sérica de Citoqueratina 19-a CYFRA 21-1 apresentam uma sensibilidade e especificidade para o diagnóstico e prognóstico de Carcinoma Escamoso. Valores elevados de CYFRA 21 aparecem em doença disseminada o que nos pode dar orientação para a necessidade terapêutica complementar (19,20).

Da revisão da literatura, tendo em conta as várias estratégias de *follow-up* mais ou menos intensivo para os pacientes com cancro do pulmão tratado, como pode o médico escolher entre as várias recomendadas?

Visto que a vigilância mais intensiva não demonstrou até ao presente benefício na sobrevida e na qualidade de vida, autores como Virgo e Walsh recomendam uma vigilância económica em número de consultas e em testes a utilizar (duas visitas e uma radiografia PA e perfil por ano) (10,11,14) e em cada visita o doente deve ser questionado acerca de novos sintomas ou sinais indirectos sugestivos de recorrência tais como: perda de peso, dificuldades respiratórias, dores ósseas, cefaleias, etc. sendo o pedido de mais testes orientado pela evidência clínica.

Numa revisão de Walsh (10) o *follow-up* de 358 doentes curados cirurgicamente, a estratégia de regular *follow-up* apenas alterou a terapêutica pós recidiva em menos de 3% do total de doentes e conclui que a monitorização regular de doentes com cancro do pulmão é dispendiosa e não parece ter custo benefício e acrescenta a procura da recidiva é medicamente

#### QUADRO I

Importância da combinação de marcadores tumorais no diagnóstico do cancro do pulmão

Marcador tumoral	CPPC (n = 34)	CPNPC (n = 29)
CEA (5 ng/ml)	35	44
NSE (25 ng/ml)	47	6
CA 19-9 (37 U/ml)	15	17
CA 125 (65 U/ml)	37	28
	77	55
	74	86

Adaptado de SOTTO-MAYOR R. (24)

desnecessária a menos que se desenvolvam sintomas já que isso pouco acrescenta à sobrevida e à qualidade de vida.

Os custos do *follow-up* do CP são elevados e nos EUA o *follow-up* menos intensivo (2 visitas mais 1 radiografia por ano) custa \$1533 por pessoa/ano sendo *follow-up* mais intensivo que inclui estudos de hematologia e bioquímica bastante mais cara. A taxa total de *follow-up* por 5 anos, em milhões de dolares, ronda \$7.8 a \$164.9 para uma população estimada de 34000 doentes em *follow-up* (10,12,13).

Embora não haja orientações para um *follow-up* apropriado e com custo benefício positivo após cirurgia curativa, apesar do *follow-up* nunca ter

provado ser capaz de melhorar a sobrevida, é largamente aceite que os pacientes em vigilância andam satisfeitos e sentem-se mais seguros com a frequente avaliação clínica e testes de diagnóstico.

Para concluir, numa revisão recente acerca da utilidade dos testes do *follow-up* após terapêutica curativa de cancro (13) em que foram revistos 133 publicações, conclui-se que o *follow-up* laboratorial e radiográfico repetitivo (excepto para o tumor de células germinativas não seminoma) não detecta a vasta maioria das recidivas por cancro nem isto resulta numa maior oportunidade de cura ou prolongamento da vida.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ASCO 32º Annual Meeting 1996.- Educational book, Strategies for follow-up of patients with comun malignancies
2. THOMAS W. SHIELDS. Postoperative Lung Cancer Surveillance; Chest/111/1/Jan, 1997,11,12.
3. CLEMENTE A. HIEBERT. The "Cured" Lung Cancer Patient: Is Follow-up by the Surgeon Worthwhile?; Ann Thorac Surg 1995; 60:1557-58.
4. K. S. VIRGO; Communication 1752; ASCO 1997.
5. PETER C PAIROLERO *et al*; Postsurgical Stage I Bronchogenic Carcinoma: Morbid Implications of Recurrent Disease; Ann thorac Surg,1984, 38: 331- 336.
6. THOMAS P. Cancer Recurrence after Recection: T1 NO nslc; LCSG; Ann Thorac Surg 1990, 49 (2): 242 - 46.
7. E F SMIT *et al*; New Prognostic factors in resectable nslc; Thorac 1996; 51: 638 - 646.
8. THOMAS W. SHIELD *et al*. Long-term survivors after resection of lung cancer; J Thorac and Cardiovasc Surg,1978, 76 (4): 439 - 445.
9. PEREZ *et al*; Utility of Screening Procedures for Detecting Recurrence of Disease after Complete response in Patients With sclc; Cancer 1997; 80: 676 - 680.
10. WALSH *et al*. Is follow-up of Lung Cancer Patients after Resection Medically Indicated and Cost-Effective?; Ann Thorac Surg 1995; 60:1563-72.
11. NAUNHEIM *et al*. Clinical Surveillance Testing After Lung Cancer Operations; Ann Thorac Surg;1995; 60:1512-6.
12. VIRGO *et al*. Cost of patient follow-up after potencially curative lung cancer treatment; J Thorac Cardiovasc Surg;1996;112: 356-63.
13. EDELMAN. The utility of follow-up testing after curative cancer therapy; J Gen Intern Med 1997;12: 318-331.
14. JOHNSON *et al*. How Tumor Stage Affects Surgeons Surveillance strategies after lung cancer surgery; Chest 1997;111: 99 -102.
15. PAUL A THOMAS (LCSG). Malignant Disease appearing late after operation for T1 NO nslc; J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:1053-8.
16. J. M. KURIE *et al*. Auto fluorescence bronchoscopy in detection of brochial metaplasia and displasia in chronic smokers; Abstract 1646, ASCO 1997.
17. PINSON-P *et al*. Serum neuron-specific enolase as a tumor marker in the diagnosis and follow-up of sclc; Respiration 1997; 64 (1):102-107.
18. KWIATKOWSKI *et al* Prognostic factor analysis of 250 stage I NSCLC patients; Abstract 1644, ASCO 1997.
19. VIÑOLAS *et al*. Tumor markers (CEA, SCC, CYFRA, CA 125, NSE) in response monitoring and prognosis of NSCLC; Abstract 1751, ASCO 1997.
20. BRAM *et al*. CYFRA 21-1 as a Biologic marker of NSCLC; Chest 1995;108: 163-69.
21. TATSUYA *et al*. Analysis of early Postoperative Serum CEA Time-Course as a Prognostic Tool for Bronchogenic Carcinoma; Cancer 1997; 79:1533-40.

22. SLEBOS RJ *et al* K RAS oncogene activation as a Prognostic marker in adenocarcinoma of the lung; NEJM 1990, 323 (9): 561-565.
23. HARPOLE DH *et al* Prognostic model of Recurrence and

death in stage I NSCLC; Cancer Research 1995; 55 (1): 51-56.

24. SOTTO-MAYOR R *et al* Oncologia Pneumologica; Permanyer Portugal; 5-48;1993.

## Tuberculose em comunidades fechadas e em grupos de risco acrescido

### 1. A nível do distrito de Lisboa

ANTONIO ROMÃO

Segundo relatório conjunto da OMS e da UICTDR 1/3 da população mundial está infectada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, surgindo anualmente 8 milhões de casos novos, 95% dos quais em países subdesenvolvidos e morrem todos os anos 3 milhões de pessoas sobretudo na idade produtiva da vida.

A agravar esta situação epidemiológica está o progressivo aumento de casos da SIDA e o grave problema do aparecimento das multirresistências.

Estima-se que existam 5-6 milhões de pessoas co-infectadas pelo *M. tuberculosis* e pelo HIV a nível mundial; prevendo-se que no ano 2000 13,8% dos doentes com tuberculose tenham SIDA.

Além dos infectados pelo HIV, são considerados grupos de risco para a tuberculose, os imigrantes, os sem abrigo, os presos, os alcoólicos, os toxicodependentes, etc.

No distrito de Lisboa, principalmente nas áreas suburbanas da cidade de Lisboa, onde vivem grande número de imigrantes oriundos de países africanos, onde a prevalência da tuberculose é muito elevada, e em que as más condições de vida originam o aparecimento da marginalidade, prostituição e toxicod dependência, a tuberculose e a sua correlacionada SIDA, constituem um sério problema.

A tuberculose mantém-se a níveis elevados no distrito de Lisboa, sendo a incidência em 1996 de 65.6 por 100.000, habitantes. Tem-se registado um aumento progressivo dos casos de tuberculose e SIDA.

Num estudo para avaliação dos resultados do

tratamento, entre doentes com baciloscopia positiva e doentes com SIDA e baciloscopia positiva, num coorte em 1995, pôde-se constatar que o número de abandonos e óbitos foi muito mais elevado e a percentagem de curas muito mais baixa, entre os doentes com SIDA.

Verificou-se também, no distrito de Lisboa e em 1996 um número significativo de recidivas 12,5% em 1447 casos, sendo as tuberculoses multirresistentes de 1,8% para as formas primárias e 15% para as secundárias.

No que se refere aos grupos etários a coexistência de tuberculose e SIDA, incidiu sobretudo no grupo dos 20 aos 49 anos.

No que se refere aos toxicod dependentes, as dificuldades existem ao nível da prevenção, diagnóstico e tratamento.

Após um estudo efectuado no Casal Ventoso, em que se realizou um rastreio aos utentes/toxicod dependentes do Casal Ventoso, que constou da realização de microrradiografia e colheita de amostra de expectoração para realização de exame bacteriológico directo, foi detectado 1 caso de baciloscopia e 16 microrradiografias suspeitas de tuberculose.

Este estudo veio mostrar não só a dificuldade de diagnóstico de tuberculose entre os toxicod dependentes, mas sobretudo a sua motivação e mobilização para a confirmação de diagnóstico e tratamento.

Considerámos como importantes para uma correcta estratégia de Luta Antituberculosa no Distrito de