

Marcadores tumorales en líquido pleural

J. Ferrer Sancho

Servei de Pneumologia. Hospital General Vall d'Hebron. Barcelona.

La neoplasia pleural es la primera causa de derrame pleural en España¹ y en el resto de los países desarrollados². Su diagnóstico se basa en la demostración de células neoplásicas en líquido pleural o en muestras biopsias de la pleura. Sin embargo, entre el 30 y el 60% de los pacientes con derrame pleural neoplásico los mencionados estudios son negativos^{2,3}. En estos casos, si la sospecha clínica de neoplasia es alta, se aconseja la práctica de una técnica invasiva como la toracoscopia⁴. En los últimos años, sin embargo, se ha prestado atención a la posibilidad de mejorar el diagnóstico de malignidad pleural de una forma no invasiva, y uno de los parámetros evaluados son los marcadores tumorales.

Los marcadores tumorales son macromoléculas producidas predominantemente por las células neoplásicas. Su detección puede llevarse a cabo mediante técnicas de ELISA o radioinmunoanálisis sobre muestras diversas como células, biopsias de tejido pleural, sangre o líquidos de serosas⁵.

La determinación de marcadores tumorales en suero se ha aplicado al diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con neoplasia pulmonar. Aunque se ha prestado atención a la posibilidad de un diagnóstico precoz⁶, la mayor utilidad en el momento actual parece radicar en la valoración de la eficacia terapéutica, y como indicador de recurrencia o progresión de la neoplasia.

Los pacientes con un derrame pleural neoplásico presentan valores detectables de marcadores tumorales en líquido pleural. Aunque dicha presencia puede deberse a una filtración desde el suero, parece evidente la existencia de una producción activa por parte de las células neoplásicas de la pleura. En favor de esta hipótesis figura el hecho de que los marcadores en líquido pleural son superiores a los séricos en la mayoría de estudios publicados⁷⁻⁹.

En el presente comentario se van a revisar las evidencias que definen en la actualidad el valor de la determinación de marcadores tumorales en líquido pleural en el diagnóstico de los pacientes con derrames pleurales exudativos de causa no conocida.

El marcador tumoral más estudiado en la enfermedad pleural es el antígeno carcinoembrionario (CEA), una glucoproteína oncofetal asociada a las neoplasias epiteliales, en especial de pulmón, aparato digestivo y mama¹⁰. Merecen destacarse, además, el antígeno específico neuronal (NSE), el CA 125; el CA 15-3, el CA 19-9 y el CA 72-4, asociados con preferencia a carcinoma microcítico, ovárico, de mama y digestivo, respectivamente¹¹⁻¹⁵. Más recientemente se ha estudiado el CYFRA 21-1, un fragmento de la citoqueratina 19, que se asocia a células epiteliales normales y tumores epiteliales no microcíticos, incluidos los de pulmón¹⁶. Otros marcadores estudiados, aunque menos conocidos son, entre otros, el antígeno polipeptídico tisular (TPA)¹⁷, la alfafetoproteína¹⁷, la glucoproteína biliar¹⁷, el ácido siálico total¹⁸ y el antígeno mucinoso asociado a carcinomas (MCA)¹⁹.

En unos primeros estudios, se demostró que los pacientes con derrame maligno presentan valores de CEA en líquido pleural superiores al de los pacientes con otros exudados pleurales^{20,21}. Estos resultados fueron confirmados y posteriormente ampliados a otros marcadores^{18,22-24}. En términos de utilidad diagnóstica, sin embargo, los estudios llevados a cabo hasta la fecha han puesto de manifiesto las limitaciones al uso rutinario de los marcadores tumorales en pacientes con derrame pleural.

En primer lugar, cabe referirse a su inespecificidad. Ello se debe al hecho de que no sólo las células neoplásicas producen marcadores tumorales. El caso más evidente es el del CA 125, producido por las células ováricas neoplásicas, pero expresado también por células no neoplásicas, incluyendo las células mesoteliales²⁵. Un hecho similar sucede con el CYFRA 21-1, ya que la citoqueratina 19 es expresada por las células mesoteliales, en especial si están inflamadas²⁶, y en general con la totalidad de marcadores. La inespecificidad supone una seria limitación al uso rutinario de los marcadores tumorales, ya que un valor falsamente elevado expone al paciente con enfermedad benigna a exploraciones invasivas innecesarias.

Como consecuencia de lo anterior, el punto de corte del valor del marcador tumoral para discriminar entre derrame maligno y benigno debe elevarse para conseguir una buena especificidad, lo que agrava el problema de su baja sensibilidad. El hecho de que pacientes con derrame pleural maligno presenten valores bajos de marcadores tumorales en líquido pleural puede deberse a que el marcador secretado por el tumor no se vierta al

Correspondencia: Dr. J. Ferrer.
Servei de Pneumologia. Hospital General Vall d'Hebron.
P. Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: jferrer@hg.vhebron.es

Recibido: 21-3-2000; aceptado para su publicación: 28-3-2000.

(Arch Bronconeumol 2000; 36: 295-297)

líquido pleural²⁷, a que el tumor infiltre sólo la zona submesotelial o a que el derrame se deba a otros mecanismos diferentes de la invasión neoplásica de la pleura, como la infección, el fallo cardíaco, etc.

En el caso del CEA, con un punto de corte de entre 3 y 25 ng/ml, se ha reportado una sensibilidad en el diagnóstico de derrame maligno entre el 42 y el 77%^{7,17,21,24,28-31}, en el caso del CYFRA 21-1, la sensibilidad oscila entre el 32 y el 82%, con puntos de corte entre 20 y 100 ng/ml^{7,23,23,29}. En un reciente estudio en que se ha elevado el punto de corte para exigir la máxima especificidad, se demuestra una sensibilidad del 24, 35 y 37% para el CYFRA 21-1, CEA y CA 125, respectivamente⁹.

Como se desprende del hecho de que los marcadores tumorales son expresados de forma preferencial por ciertas neoplasias, su sensibilidad diagnóstica mejora cuando se aplica a la estirpe específica. En el estudio de Toumbis et al²³, la sensibilidad diagnóstica de la determinación de CYFRA 21-1 en líquido pleural fue del 90, 74, 54 y 25% en pacientes con cáncer de pulmón escamoso y adenocarcinoma, tumores no pulmonares y carcinoma microcítico, respectivamente. En un estudio de Shimokata et al, 9 de 12 pacientes con carcinoma microcítico, por sólo 2 de 37 con otros carcinomas, presentaron valores elevados de NSE en líquido pleural³². La afección neoplásica de la pleura, sin embargo, es variada en cuanto a estirpes y orígenes tumorales³³, por lo que no parece posible obtener una aceptable sensibilidad con uno sólo de los marcadores utilizados hasta ahora.

Algunos autores han estudiado la determinación combinada de varios marcadores tumorales, con lo que el rendimiento diagnóstico ha sido superior. La combinación de CEA y CA 15-3 alcanzó una sensibilidad del 75%, con especificidad del 95%⁷; la determinación de CEA, CA 72-4 y CA 15-3 ofreció una sensibilidad del 78% y una especificidad del 95%³⁴, y la combinación de CEA, CYFRA 21-1 y CA 125 logró una sensibilidad del 65% con máxima especificidad⁹.

En los pacientes con mesotelioma maligno también puede ser útil determinar los marcadores tumorales en líquido pleural. La diferenciación histológica entre mesotelioma maligno epitelial y adenocarcinoma metastático puede ser difícil, debido a la falta de un marcador específico de las células mesoteliales. La positividad del CEA, sin embargo, es muy sugestiva de adenocarcinoma, por lo que este marcador se ha utilizado en el estudio de biopsias pleurales y también de líquido pleural. En diferentes series publicadas se demuestra que los pacientes con cáncer pleural metastático presentan valores de CEA en líquido pleural más elevados que los pacientes con mesotelioma maligno^{9,27,35}.

¿Cuál es, en definitiva, el valor de la determinación de marcadores tumorales en líquido pleural, y cuándo deberían solicitarse en el estudio de los pacientes con derrame pleural? Resulta obvio que un diagnóstico de malignidad no puede basarse en una determinación de un marcador tumoral, sino en una evidencia citológica o histológica. Sin embargo, los marcadores tumorales pueden ser un elemento complementario a los otros estudios del líquido pleural. Un porcentaje de entre el 10

y el 20% de todos los pacientes con exudado pleural quedan sin diagnosticar, aunque en algunos de ellos se descubre una neoplasia en el control posterior³⁶. El problema en estos casos es, pues, decidir si se practica una toroscopia, técnica cuyo rendimiento diagnóstico de malignidad es alto, pero que en cerca del 50% de los casos es practicada en pacientes con enfermedad pleural benigna^{4,37}. El hecho de que un buen porcentaje de pacientes con derrame pleural neoplásico y citología pleural negativa presenten valores elevados de marcadores tumorales en líquido pleural^{7,9,21} demuestra la utilidad de estos marcadores como complemento diagnóstico. En los pacientes con derrame pleural sin diagnosticar, la positividad de los marcadores tumorales en líquido pleural puede ser un elemento en que basarse para indicar una técnica diagnóstica invasiva.

En nuestra opinión, pues, se debería solicitar una determinación de marcadores tumorales en líquido pleural en aquellos pacientes con derrame pleural persistente cuya causa no sea evidente tras un estudio convencional de líquido pleural y una biopsia pleural con aguja. Es importante disponer de una técnica estandarizada, dada la variabilidad de resultados obtenidos en diferentes laboratorios³⁸, y adoptar unos puntos de corte que permitan una máxima especificidad, a fin de evitar exploraciones invasivas innecesarias. Es recomendable solicitar una combinación de marcadores, entre los cuales se debería incluir el CEA y el CYFRA 21-1.

BIBLIOGRAFÍA

- Ena J, Valls V, Pérez de Oteyza C, Enríquez de Salamanca R. Utilidad y limitaciones de la adenosina desaminasa en el diagnóstico de la pleuresía tuberculosa. Estudio metaanalítico. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 333-335.
- Marel M, Stastny B, Melinova L, Svandova E, Light RW. Diagnosis of pleural effusions. Experience with clinical studies, 1986 to 1990. *Chest* 1995; 107: 1598-1603.
- Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60: 158-164.
- Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 271-276.
- Ruibal A, Genolla J. Marcadores tumorales y derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1986; 86: 457-460.
- Bergman B, Brezicka FT, Engstrom CP, Larsson S. Clinical usefulness of serum assays of neuron-specific enolase, carcinoembryonic antigen and CA-50 antigen in the diagnosis of lung cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29: 198-202.
- Romero S, Fernández C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martín C et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. *Eur Respir J* 1996; 9: 17-23.
- Lindgren J, Kuusela P, Hellstrom PE, Pettersson T, Klockars M. The ovarian cancer associated antigen CA 125 in patients with pleural effusions. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 737-739.
- Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S et al. 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: 1488-1495.
- Gold P, Freedman SO. Specific carcinoembryonic antigens of the human digestive system. *J Exp Med* 1965; 122: 467-481.
- Carney DN, Marangos PJ, Ihde DC, Bunn PA Jr, Cohen MH, Minna JD et al. Serum neuron-specific enolase: a marker for disease extent and response to therapy of small-cell lung cancer. *Lancet* 1982; 1: 583-585.

12. Schilthuis MS, Aalders JG, Bouma J, Kooi H, Fleuren GJ, Willemse PH et al. Serum CA 125 levels in epithelial ovarian cancer: relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumour recurrence. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 202-207.
13. Colomer R, Solé LA, Navarro M, Encabo G, Ruibal A, Salvador LI. Ca 15.3: early results of a new breast cancer marker. *Anticancer Res* 1986; 6: 683-684.
14. Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-associated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as mucin. *Cancer Res* 1983; 43: 5489-5492.
15. Ferroni P, Szpak C, Greiner JW, Simpson JF, Guadagni F, Johnston WW et al. CA 72-4 radioimmunoassay in the diagnosis of malignant effusions. Comparison of various tumor markers. *Int J Cancer* 1990; 46: 445-451.
16. Stieber P, Zimmermann A, Reinmiedl J, Muller C, Hoffmann H, Dienemann H. CYFRA 21-1 in the early diagnosis of recurrent disease in non small cell lung carcinomas (NSCLC). *Anticancer Res* 1999; 19: 2665-2668.
17. Mezger J, Permanetter W, Gerbes AL, Wilmanns W, Lamerz R. Tumour associated antigens in diagnosis of serous effusions. *J Clin Pathol* 1988; 41: 633-643.
18. Toumbis M, Chondros K, Ferderigos AS, Daganou M, Dema A, Dalamaga A et al. Clinical evaluation of four tumor markers in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1992; 12: 1267-1270.
19. Ammon A, Eiffert H, Reil S, Beyer JH, Droese M, Hiddemann W. Tumor-associated antigens in effusions of malignant and benign origin. *Clin Investig* 1993; 71: 437-444.
20. Klockars M, Lindgren J, Pettersson T, Hellstrom PE, Norhagen A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions [carta]. *Lancet* 1978; 2: 1057-1058.
21. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, Kupchik HZ, Marcel BR, Koff RS et al. Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978; 88: 631-634.
22. Vladutiu AO, Brason FW, Adler RH. Differential diagnosis of pleural effusions: clinical usefulness of cell marker quantitation. *Chest* 1981; 79: 297-301.
23. Toumbis M, Rasidakis A, Passalidou E, Kalomenidis J, Alchanatis M, Orphanidou D et al. Evaluation of CYFRA 21-1 in malignant and benign pleural effusions. *Anticancer Res* 1996; 16: 2101-2104.
24. Satoh H, Sumi M, Yagyu H, Ishikawa H, Suyama T, Naitoh T et al. Clinical evaluation of CYFRA 21-1 in malignant pleural fluids. *Oncology* 1995; 52: 211-214.
25. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoynck van Papemndrecht AA, Leguit P. CA 125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994; 47: 263-265.
26. Ouhayoun JP, Goffaux JC, Sawaf MH, Shabana AH, Collin C, Forest N. Changes in cytokeratin expression in gingiva during inflammation. *J Periodontal Res* 1990; 25: 283-292.
27. Faravelli B, Nosenzo M, Razzetti A, Barone D, D'Amore E, Bandedloni R et al. The role of concurrent determinations of pleural fluid and tissue carcinoembryonic antigen in the distinction of malignant mesothelioma from metastatic pleural malignancies. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1985; 21: 1083-1087.
28. Menard O, Dousset B, Jacob C, Martinet Y. Improvement of the diagnosis of the cause of pleural effusion in patients with lung cancer by simultaneous quantification of carcinoembryonic antigen (CEA) and neuron-specific enolase (NSE) pleural levels. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1806-1809.
29. Salama G, Miedouge M, Rouzaud P, Mauduyt MA, Pujazon MC, Vincent C et al. Evaluation of pleural CYFRA 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer* 1998; 61: 298-302.
30. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, Fujioka H, Nakano T, Fuji J et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.
31. Shimokata K, Totani Y, Nakanishi K, Yamamoto M, Hasegawa Y, Kawatsu H et al. Diagnostic value of cancer antigen 15-3 (CA15-3) detected by monoclonal antibodies (115D8 and DF3) in exudative pleural effusions. *Eur Respir J* 1988; 1: 341-344.
32. Shimokata K, Niwa Y, Yamamoto M, Sasou H, Morishita M. Pleural fluid neuron-specific enolase. A useful diagnostic marker for small cell lung cancer pleurisy. *Chest* 1989; 95: 602-603.
33. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
34. Villena V, López Encuentra A, Echave Sustaeta J, Martín 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: 736-740.
35. Mezger J, Calavrezos A, Drings P, Gatzemeier U et al. Value of serum and effusion fluid CEA levels for distinguishing between diffuse malignant mesothelioma and carcinomatous pleural metastases. *Lung* 1994; 172: 183-184.
36. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest* 1996; 109: 1508-1513.
37. Weissberg D, Kaufmann M. Diagnostic and therapeutic pleuroscopy. Experience with 127 patients. *Chest* 1980; 78: 732-735.
38. Pilo A, Zucchelli GC, Cohen R, Bizollon CA, Cappelli G, Cianesiti A et al. Comparison of immunoassays for tumor markers CA 19-9, CA 15-3 and CA 125: data from an international quality assessment scheme. *Tumori* 1995; 81: 117-124.