

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**DIAGNOSTICO DEL DERRAME PLEURAL TUMORAL.
UTILIDAD DEL ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO,
ANTIGENO CARBOHIDRATO 15.3, ANTIGENO CAR-
BOHIDRATO 19.9 Y ANTIGENO CARBOHIDRATO
72.4. ANALISIS MULTIVARIANTE.**

M^a VICTORIA VILLENA GARRIDO

1994

INFORME DEL DIRECTOR DE LA TESIS

D. Angel López Encuentra, Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid, certifica que el trabajo titulado: " Diagnóstico del derrame pleural tumoral, utilidad del antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15.3, antígeno carbohidrato 19.9 y antígeno carbohidrato 72.4. Análisis multivariante ". para Tesis Doctoral, ha sido íntegramente efectuado por Dña. María Victoria Villena Garrido, bajo mi dirección y supervisión, y estoy conforme con los métodos y técnicas empleados, así como con los resultados obtenidos.

1.11.94

XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX

El Director de la Tesis

Co-Director

Co-Director

Fdo.: A. del Palacio Pérez-Medel Fdo. P. Martín Escribano

Fdo.: A. López Encuentra

(fecha y firma)

(fecha y firma)

D.N.I.: 50.651.511

D.N.I.: 476.518

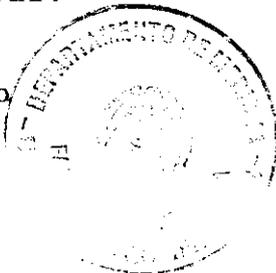
D.N.I.: 1.069.243

INFORME DEL CONSEJO DE DEPARTAMENTO

Prof. Dr. Carlos Perezagua Clamagirand, Director del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la UCM

Informa: que una vez examinado el Trabajo presentado por Dña. M^a Victoria Villena Garrido, titulado: "Diagnóstico del Derrame Pleural Tumoral. Utilidad del Antígeno Carcinoembrionario, Antígeno Carbohidrato 15.3, Antígeno carbohidrato 19.9 y Antígeno Carbohidrato 72.4. Análisis multivariante", dirigido por el Prof. Dr. Angel López Encuentra, y codirigido por los Profesores Dres. Angel del Palacio Pérez-Medel y D. Pedro Martín Escribano, este Departamento da su conformidad para que dicho trabajo sea leído y defendido en público con vistas a su aprobación como Tesis Doctoral.

Fecha reunión
Consejo Departamento



El Director del Departamento

2-11-1994

Fdo.: _____

(fecha y firma)

DEDICATORIA

A mis padres y hermano

AGRADECIMIENTOS

A los Dres ANGEL LOPEZ ENCUESTRA Y PEDRO MARTIN ESCRIBANO, por sus inestimables consejos en la dirección de esta Tesis.

A la Unidad de Epidemiología Clínica del Hospital 12 de Octubre, sin cuya colaboración en el análisis estadístico no habría sido posible la finalización de esta Tesis.

Al Dr FRANCISCO POZO RODRIGUEZ, quien me estimuló y ayudó con entusiasmo en el diseño del estudio.

A las Dras BLANCA ORTUÑO DE SOLO Y JUANA ESTENOZ ALFARO, por su trabajo en el Laboratorio de Medicina Nuclear.

A todos los médicos y ATS del Servicio de Neumología del Hospital 12 de Octubre, por la colaboración en la recogida de datos y seguimiento de los pacientes.

A Dña CARMEN CABALLERO BORDA y D. JOSE MARIA RUIZ BORRALLO, por su paciencia, y ayuda en el trabajo de secretariado.

A los Dres LUIS HERNANDEZ BLASCO e IGNACIO SANCHEZ HERNANDEZ, con quienes me inicié en el estudio diagnóstico del derrame pleural.

INDICE

| | |
|---|----|
| INTRODUCCION | 1 |
| ANATOMIA Y FISILOGIA PLEURAL | 2 |
| DERRAME PLEURAL | 4 |
| MECANISMOS DE PRODUCCION | 4 |
| ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL | 6 |
| DERRAME PLEURAL TUMORAL | 9 |
| TUMORES PLEURALES | 9 |
| MESOTELIOMA PLEURAL DIFUSO MALIGNO | 9 |
| PATOLOGIA | 10 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS | 10 |
| DIAGNOSTICO | 11 |
| PRONOSTICO | 12 |
| OTROS TUMORES PLEURALES | 12 |
| METASTASIS PLEURALES | 13 |
| ORIGEN TUMORAL | 13 |
| CARCINOMA BRONCOGENICO | 14 |
| CARCINOMA DE MAMA | 15 |
| LINFOMA | 16 |
| MECANISMOS DE PRODUCCION | 17 |
| DERRAME PLEURAL PARAMALIGNO | 17 |
| INFILTRACION PLEURAL TUMORAL | 19 |
| MANIFESTACIONES CLINICAS | 20 |
| RADIOLOGIA | 21 |
| CARACTERISTICAS DEL LIQUIDO PLEURAL | 23 |
| CONTENIDO CELULAR | 23 |
| CONCENTRACION DE PROTEINAS Y LDH | 24 |
| CONCENTRACION DE GLUCOSA Y PH PLEURAL .. | 25 |
| AMILASA | 26 |
| DIAGNOSTICO | 26 |

| | |
|--|----|
| PRONOSTICO | 28 |
| MARCADORES TUMORALES | 30 |
| ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO | 33 |
| ESTRUCTURA | 33 |
| VALORES DE CEA NORMALES Y PATOLOGICOS | 35 |
| APLICACIONES CLINICAS | 36 |
| LIQUIDO PLEURAL | 39 |
| ANTIGENO CARBOHIDRATO 15.3 | 39 |
| ESTRUCTURA | 40 |
| VALORES DE CA 15.3 NORMALES Y PATOLOGICOS | 40 |
| APLICACIONES CLINICAS | 42 |
| LIQUIDO PLEURAL | 42 |
| ANTIGENO CARBOHIDRATO 19.9 | 43 |
| ESTRUCTURA | 43 |
| VALORES DE CA 19.9 NORMALES Y PATOLOGICOS | 43 |
| APLICACIONES CLINICAS | 44 |
| LIQUIDO PLEURAL | 44 |
| ANTIGENO CARBOHIDRATO 72.4 | 46 |
| ESTRUCTURA | 46 |
| VALORES DE CA 72.4 NORMALES Y PATOLOGICOS | 47 |
| APLICACIONES CLINICAS | 47 |
| LIQUIDO PLEURAL | 49 |
| OBJETIVOS | 50 |
| MATERIAL Y METODOS | 52 |
| PACIENTES | 53 |
| SELECCION DE LA MUESTRA | 53 |
| ESTUDIO DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO | 54 |
| CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD | 55 |
| METODOS | 59 |

| | |
|--|-----|
| OBTENCION Y MANEJO DE LAS MUESTRAS | 59 |
| DETERMINACION DE LOS MARCADORES TUMORALES | 61 |
| DETERMINACION DE CEA | 62 |
| DETERMINACION DE CA 15.3 | 63 |
| DETERMINACION DE CA 19.9 | 64 |
| DETERMINACION DE CA 72.4 | 65 |
| PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS | 67 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 67 |
| MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS | 69 |
| | |
| RESULTADOS | 74 |
| CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA | 76 |
| RENTABILIDAD DIAGNOSTICA DE LOS MARCADORES ... | 81 |
| COMPARACION DE LOS MARCADORES CON LA CITOLOGIA | 93 |
| ANALISIS MULTIVARIANTE | 93 |
| ORIGEN TUMORAL | 102 |
| ESTIRPE HISTOLOGICA TUMORAL | 107 |
| | |
| DISCUSION | 115 |
| DISEÑO DEL ESTUDIO | 117 |
| RENTABILIDAD DE LOS MARCADORES Y CITOLOGIA .. | 121 |
| ANALISIS MULTIVARIANTE | 126 |
| ORIGEN TUMORAL | 133 |
| ESTIRPE TUMORAL | 137 |
| | |
| CONCLUSIONES | 139 |
| | |
| BIBLIOGRAFIA | 142 |

I N T R O D U C C I O N

ANATOMIA Y FISIOLOGIA PLEURAL

La pleura es una estructura formada por dos membranas serosas: la pleura visceral, recubriendo al pulmón, y la pleura parietal, que cubre la pared torácica y el diafragma. El espacio situado entre ambas membranas se denomina espacio pleural. Previamente, se pensaba que dicho espacio era virtual¹. Sin embargo, en ovejas, un animal que presenta una anatomía pleural similar a los humanos, se ha demostrado que ambas membranas no presentan contacto directo, por lo que el espacio pleural existe realmente, y su medida es aproximadamente de 18 a 20 μm de anchura, y es más amplio en las áreas más declives².

Entre ambas superficies pleurales, se encuentra el líquido pleural. Este líquido proviene de los vasos con presión sistémica situados en ambas superficies pleurales, y abandona el espacio pleural, a través de estomas situados en la pleura parietal, que se comunican con el sistema linfático³. El volumen del líquido pleural, en la mayoría de los mamíferos oscila entre 0.1 Y 0.2 ml/kg de peso corporal^{4,5}. El líquido pleural normal es incoloro, con escasos hematíes¹, y en los conejos^{6,7} presenta 1500 a 2450 leucocitos/mm³. El contenido de proteínas es inferior a 1.5 gr/dl⁵, con un espectro electroforético similar

al del suero, excepto una mayor presencia relativa de albúmina en el líquido pleural¹. El pH del líquido es alcalino respecto al plasma y las concentraciones de glucosa son similares en ambos⁸.

DERRAME PLEURAL

Se denomina derrame pleural al aumento de líquido en el espacio pleural.

En Estados Unidos, se calcula que anualmente se diagnostican 1.536.000 pacientes con derrame pleural⁹. En un estudio recientemente publicado¹⁰, realizado en una región de Bohemia central, la incidencia fue de 0.32%.

MECANISMOS DE PRODUCCION

Se reconocen seis mecanismos diferentes capaces de producir una acumulación anormal de líquido pleural⁶:

1. Aumento en la presión hidrostática de la microcirculación. Este es el mecanismo que predomina en la insuficiencia cardiaca, con paso de líquido desde el intersticio del pulmón, atravesando la pleura visceral¹¹.
2. Disminución de la presión oncótica en la microcirculación. Los pacientes con albúmina sérica descendida, presentan una tendencia a la acumulación de líquido intersticial. Este mecanismo aislada-

mente, no suele generar derrames pleurales de gran tamaño.

3. Disminución de la presión en el espacio pleural. El aumento de presión negativa en el espacio pleural, puede favorecer el paso del líquido a dicho espacio. Sólo se producen derrames importantes por este mecanismo secundariamente al colapso pulmonar completo.
4. Aumento de la permeabilidad de la microcirculación. Se favorece la llegada del líquido al espacio pleural por la presencia de mediadores inflamatorios que aumentan la permeabilidad vascular.
5. Alteración del drenaje linfático del espacio pleural. Puede ser por bloqueo del sistema linfático en cualquier punto desde los estomas de la pleura parietal, hasta los ganglios linfáticos mediastínicos.
6. Llegada de líquido desde el espacio peritoneal. Cualquier causa de ascitis, puede producir derrame pleural por paso de líquido a través de defectos diafragmáticos, que habitualmente son menores de un centímetro.

ETIOLOGIA DEL DERRAME PLEURAL

El estudio de la etiología del derrame pleural es de primordial importancia, ya que su tratamiento y pronóstico presenta grandes variaciones dependiendo de la causa productora.

Los derrames pleurales pueden ser agrupadas según su patogenia¹²:

1. Trasudados. Son aquellos derrames en los que las superficies pleurales no están afectadas por el proceso patológico, y el derrame es consecuencia de diferencia de presiones.
2. Exudados. Son los derrames en los que la superficie de la pleura está afectada, y ocasiona la acumulación de líquido secundariamente a factores locales.

Las principales etiologías que producen derrame pleural se encuentran en la tabla I. Las causas más frecuentes son la insuficiencia cardíaca, que ocasiona entre el 33% y 50% de todos los derrames pleurales^{9,10}, el derrame paraneumónico y el neoplásico^{9,10}, y en algunas series, la tuberculosis se encuentra también entre los de mayor frecuencia¹³.

No obstante, la frecuencia de los diferentes diagnósticos, y por tanto la probabilidad preprueba en el estudio del derrame pleural, depende de numero-

AGENTES FISICOS

- Traumatismos torácicos
- Quemaduras eléctricas
- Ex vacuo
- Radioterapia
- Iatrogénicos

DROGAS

- Nitrofurantoína - Practolol
- Bromocriptina - Metiserqida
- Procarbacin - Metotrexate
- Dantrolene - Amiodarona
- Mitomicina - Ergotamina
- Metronidazol - Bleomicina

DESCENSO EN LA PRESION ONCOTICA

- Hepatopatía crónica
- Síndrome nefrótico
- Hipoalbuminemia de otras causas

CARDIOVASCULARES

- Insuficiencia cardíaca
- Tromboembolismo pulmonar
- Pericarditis constrictiva
- Obstrucción de la vena cava superior
- Rotura aneurisma disecante aórtico
- Procedimiento de Fontan
- Embolismo por colesterol

INFECCIONES

- Bacterianas: neumonía o infección sistémica
- Tuberculosis
- Parasitosis
- Micosis
- Virus: respiratorios, hepatitis
- Otros gérmenes

NEOPLASIAS

- Mesotelioma
- Carcinomas
- Síndromes linfoproliferativos
- Sarcomas
- Mieloma
- Otros

ENFERMEDADES INMUNOLOGICAS

- Artritis reumatoide
- Lupus eritematoso diseminado
- Lupus inducido por fármacos
- Enfermedad mixta tejido conjuntivo
- Espondilitis anquilopoyética
- Síndrome de Sjögren
- Linfadenopatía angioinmunoblástica
- Vasculitis de Churg-Strauss
- Granulomatosis de Wegener
- Fiebre mediterránea familiar
- Sarcoidosis
- Alveolitis alérgica extrínseca

PATOLOGIA INFRADIAFRAGMATICA Y DIGESTIVA

- Rotura esofágica
- Escleroterapia de varices esofágicas
- Hernia transdiafragmática incarcerated
- Cirugía abdominal
- Peritonitis
- Patología inflamatoria intestinal
- Patología esplénica
- Absceso subfrénico, hepático o esplénico
- Obstrucción del tracto biliar
- Pancreatitis y pseudoquistes pancreáticos
- Diálisis peritoneal
- Glomerulonefritis aguda
- Uropatía obstructiva
- Síndrome de Meigs
- Postparto
- Síndrome hiperestimulación ovárica

OTROS

- Derrame asbestósico benigno
- Uremia
- Postinfarto-postpericardiotomía
- Síndrome de las uñas amarillas
- Linfangioleiomiomatosis
- Histiocitosis X
- Mixedema
- Atrapamiento pulmonar
- Amiloidosis
- Derrame pleural fetal
- Atelectasia
- Quilotórax de otras etiologías
- Hemotórax de otras etiologías

Tabla I. Principales etiologías de derrame pleural.

tos factores, entre los que se encuentran la edad¹⁴, la prevalencia de tuberculosis en el área geográfica estudiada, o en los últimos años, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana¹⁵.

DERRAME PLEURAL TUMORAL

El derrame pleural relacionado con neoplasias es responsable de un gran número de derrames pleurales, y es probablemente la segunda etiología, después de la insuficiencia cardiaca, y la primera causa de exudado en pacientes mayores de 50-60 años^{6,14,16}.

La pleura se puede ver afectada por tumores con origen en la propia pleura, o más frecuentemente, con metástasis tumorales de otros órganos.

TUMORES PLEURALES

Mesotelioma pleural difuso maligno

Se piensa que el mesotelioma maligno se origina de las células mesoteliales que rodean la cavidad pleural. Su desarrollo se ha relacionado principalmente con el contacto previo con asbesto^{17,18}, y menos frecuentemente con la exposición a erionita en la Capadocia, secundariamente a radiación, tras enfermedades pleurales crónicas¹⁹, o por la inmunosupresión producida por el virus de la inmunodeficiencia humana²⁰. Su incidencia parece estar aumentando en los últimos años en diferentes países²¹⁻²³, aunque en otros, como Estados Unidos, pudiera empezar un

descenso de la incidencia al disminuir la exposición carcinogénica²⁴.

Patología

Macroscópicamente, en sus primeros estadios, el mesotelioma aparece como nódulos en la pleura parietal o visceral. Posteriormente se engrosa progresivamente la pleura, comprimiendo o infiltrando el pulmón, y en estadios avanzados puede afectar al diafragma, hígado, pericardio, pleura contralateral, o a otras estructuras mediastínicas²⁵.

Histológicamente se reconocen los tipos epitelial, sarcomatoso o mixto²⁶.

Manifestaciones clínicas

La incidencia es mayor en varones en la sexta o séptima décadas⁶, y sólo excepcionalmente se describe en menores de 40 años^{27,28}. El síntoma más frecuente es el dolor torácico, que puede estar acompañado por disnea, tos seca o pérdida de peso²⁹. Ocasionalmente los pacientes se encuentran asintomáticos⁶.

Radiológicamente se suele presentar con derrame pleural en la mayoría de los casos, que frecuentemente ocupa más del 50% de un hemitórax, sobre todo

en los de estirpe epitelial³⁰. Cuando el tumor progresa, la pleura aparece muy engrosada, con pérdida de volumen del hemitórax correspondiente, y se puede observar afectación de las estructuras adyacentes mediante tomografía axial computarizada (TAC)³¹.

En la toracocentesis se puede experimentar resistencia al entrar al espacio pleural⁶, y el líquido es serohemático en la mitad de los casos³². Es un exudado, en el que el pH puede estar disminuido (70% de los casos), así como la glucosa. La disminución del pH parece entrañar un peor pronóstico³².

Diagnóstico

El diagnóstico presenta frecuentemente dificultades. El papel de la citología es limitado, así como el de la biopsia pleural transparietal^{6,33,34}, aunque su rentabilidad puede haber mejorado con las nuevas técnicas histológicas³⁵. La mayoría de los autores sin embargo, recomiendan la realización de toracoscopia^{19,34,36-38}.

Las nuevas técnicas histoquímicas, como la tinción con PAS, la utilización de anticuerpos monoclonales (CEA, B72.3, Leu M1, etc)³⁹⁻⁴², o los estudios con microscopía electrónica, han mejorado la rentabilidad

diagnóstica de las muestras histológicas en los últimos años¹⁹.

Pronóstico

El pronóstico suele ser desfavorable, con una media de supervivencia que oscila en las distintas series entre 6 y 16 meses desde el diagnóstico. Sin embargo, hay casos de supervivencia prolongada, como 12 años desde la detección de derrame pleural⁴³.

Los factores pronósticos han sido analizados en numerosas series, no existiendo completo acuerdo sobre los mismos^{21,44}. Algunos de los factores de buena evolución pueden ser el tipo histológico^{28,30,45-48}, con mayor supervivencia en los epiteliales, la edad más joven^{45,49}, el estadio^{45,46}, o la falta de afectación ganglionar mediastínica⁵⁰, entre otros.

Otros tumores pleurales

Se han descrito otros tumores pleurales malignos o benignos⁵¹. Son ejemplos el mesotelioma localizado fibroso de la pleura⁵¹⁻⁵³, el histiocitoma fibroso^{51,54}, los lipomas o liposarcomas^{51,55}, el rabdomiosarcoma⁵⁶, el carcinoma epidermoide⁵⁷, el hemangioendotelioma, el melanoma, o el teratoma⁵¹.

METASTASIS PLEURALES

Las metástasis pleurales constituyen la enfermedad tumoral que más frecuentemente afecta a la pleura. Son además importantes desde el punto de vista médico, porque frecuentemente es la primera manifestación del tumor, y puede ser el origen de su diagnóstico⁵⁸, indicando la imposibilidad de curación. En otras ocasiones manifiesta la recurrencia tumoral, sobre todo en los tumores de mama, linfomas o carcinoma broncogénico⁵⁹, lo que conlleva modificaciones en la actitud terapéutica y en el pronóstico.

Origen tumoral

Cualquier tumor puede producir metástasis pleurales, con derrame pleural, sin embargo la frecuencia con que las desarrollan, difiere ampliamente. Los tumores que más frecuentemente metastatizan en la pleura son el carcinoma broncogénico, el carcinoma de mama y los linfomas. Entre estas tres etiologías producen el 75% de los derrames metastásicos⁶⁰. El carcinoma de ovario suele ser el cuarto origen en frecuencia⁶⁰. Los sarcomas sólo producen derrame pleural en raras ocasiones⁶¹. En el 7% de pacientes con derrame pleural maligno, no se conoce el origen del tumor⁶.

de células pequeñas, el derrame homolateral se debe clasificar como enfermedad limitada⁶⁵.

El derrame suele ser moderado o grande⁶⁵ y homolateral a la lesión. Si el derrame es bilateral, es consecuencia de la afectación hepática, con diseminación hematológica e invasión parenquimatosa del pulmón contralateral⁶¹, o por afectación linfática mediastínica⁶⁵

Carcinoma de mama

En algunas series es el tumor que más frecuentemente produce derrame pleural^{14,67,68}, dependiendo de la selección de la población. El derrame raramente es la primera manifestación de la enfermedad^{64,69}, pero frecuentemente puede ser la primera manifestación de recurrencia de enfermedad⁷⁰. El intervalo medio entre el desarrollo del tumor primario y la aparición del derrame pleural es aproximadamente de 2 años, pero puede ser de hasta 20 años¹⁹.

El derrame es más frecuentemente homolateral⁶⁰, probablemente por diseminación linfática⁷¹, aunque también se ha descrito por afectación directa de la pared torácica⁶¹. Cuando el derrame es contralateral, el mecanismo de producción es por diseminación hematológica, con metástasis hepáticas⁵⁹. La presencia

de positividad en la citología no se ha correlacionado con la supervivencia en algunas series⁷¹.

Linfoma

Es la tercera causa de derrame pleural metastásico, produciendo aproximadamente el 10% de los derrames malignos.

En los linfomas Hodgkin, la presencia de derrame en el momento del diagnóstico es poco frecuente⁷². En series de autopsias, se ha relacionado más con la presencia de adenopatías mediastínicas, o con la afectación pulmonar directa linfomatosa, que con la invasión pleural directa⁶. Cuando la enfermedad progresa, se hace más frecuente el derrame pleural, siendo en algunas series del 30%⁶.

En los linfomas no Hodgkin, es más frecuente la presentación de derrame pleural en el momento del diagnóstico⁶. La causa de su producción suele ser la afectación pleural directa^{73,74}, o más raramente, es consecuencia de la afectación ganglionar mediastínica, con bloqueo linfático^{6,73,74}.

En ambos tipos, el derrame suele ser un exudado, aunque en ocasiones puede ser secundario a la rotura del conducto torácico, en cuyo caso corresponde a un

quilotórax. Es más frecuentemente unilateral⁶. El pronóstico depende de la respuesta al tratamiento quimioterápico⁷³.

Mecanismos de producción

Los tumores pueden producir derrame pleural mediante varios mecanismos:

Derrame pleural paramaligno.

Está asociado con tumores, pero no se produce directamente por la afectación tumoral de la pleura⁷⁵. Sahn reconoce distintas etiologías productoras de derrame por este mecanismo⁵⁹:

1. Alteración del drenaje linfático. Es la principal causa de los derrames pleurales paramalignos^{59,76}. El drenaje linfático de la pleura, se realiza a partir de estomas de 2-4 μm de diámetro, de la pleura parietal. Están situados principalmente en la región mediastínica inferior, los espacios intercostales de la región torácica inferior y la superficie que cubre el diafragma. Se disponen en racimos y conectan el espacio pleural con lagunas linfáticas del plexo linfático submesotelial³. Además, existen grandes grietas de 5-30 μm de

longitud y 1-10 μm de anchura, que recorren paralelamente entre sí la pleura mediastínica, y que también parecen conectar con el sistema linfático⁷⁷. Los linfáticos del espacio pleural drenan a las cadenas linfáticas mediastínicas anterior, media y posterior, a las intercostales y a las esternales⁷⁸. La afectación tumoral en cualquier punto de este drenaje, puede producir grandes cantidades de derrame pleural⁵⁹, lo que ha sido encontrado en series de autopsias^{58,61}. Esto justificaría que la afectación pleural por sarcoma sólo produce derrame en escasas ocasiones⁶¹, ya que en este tumor la diseminación se produce principalmente por vía hematógena.

2. La obstrucción bronquial puede producir derrame pleural secundariamente a la presencia de neumonía, o de atelectasia. En ninguno de estos casos se contraindica la reseccabilidad del tumor⁶⁵.
3. El tumor puede invadir estructuras mediastínicas, como el conducto torácico, con la producción de quilotórax, o la vena cava superior, con un síndrome de cava superior, y derrame pleural por aumento de la presión venosa sistémica.
4. Además, por la presencia de tumor, se pueden producir estados de hipercoagulabilidad, que favorecen el tromboembolismo pulmonar, o hipoal-

buminemia con anasarca. Ambas patologías pueden producir derrame pleural.

5. Como secuela del tratamiento, se puede producir derrame por radiación, mediante dos mecanismos:

5.1. Pleuritis por radiación, similar a la neumonitis, que sucede entre 6 semanas y 6 meses desde la radiación.

5.2. Alteración del drenaje linfático del espacio pleural, por fibrosis de las cadenas linfáticas mediastínicas.

Además, distintos quimioterápicos pueden favorecer reacciones con derrame pleural.

Infiltración pleural tumoral

Cuando el tumor afecta directamente la pleura, puede asentarse sobre la superficie mesotelial, o invadir la capa subserosa⁵⁹. Cuando se afecta la superficie mesotelial, se suelen encontrar abundantes células en el líquido pleural, mientras que en los casos en que afecta a la capa subserosa, habitualmente se exfolian pocas células malignas a la cavidad pleural⁶. La infiltración tumoral de la pleura produce cambios reactivos en el mesotelio, que pueden producir engrosamiento mesotelial y fibrosis pleural. En estadios más avanzados, se encuentra un aumento del depósito de colágeno en la capa submesotelial

pleural, lo que puede dificultar la respuesta pleural a los agentes esclerosantes⁵⁹.

En el líquido pleural las células pueden encontrarse independientes, o agregadas en pequeños acúmulos (mórula)¹⁴. En la membrana pleural, estas células pueden tener la apariencia de vegetaciones (papilas), nódulos, o agregados endolinfáticos¹⁴.

Otro mecanismo responsable de la formación de líquido pleural maligno, es la respuesta inflamatoria a la invasión pleural, produciendo aumento de permeabilidad de la microvasculatura. En esta respuesta inflamatoria están implicados metabolitos del ácido araquidónico, proteasas e inmunocomplejos⁵⁹.

Manifestaciones clínicas

El síntoma más frecuente es la disnea, estando presente en más del 50% de los pacientes⁵⁸. La presencia y el grado de disnea dependen del tamaño del derrame y de la función pulmonar⁵⁹. La mejoría de la disnea que se experimenta tras una toracocentesis evacuadora, no se correlaciona con la mejoría de los volúmenes pulmonares, sino que parece estar relacionada primariamente con una reducción en el tamaño de la caja torácica, que permite a los músculos respira-

torios contraerse en una porción más ventajosa de la curva longitud-tensión⁷⁹.

Aproximadamente el 25% tienen dolor torácico, que no suele tener características pleuríticas, sino sordo¹⁹. Este dolor puede ser consecuencia de la afectación parietal de la pleura, las costillas, o la pared torácica⁵⁹. Además, dado que la presencia de derrame pleural habitualmente refleja la existencia de una neoplasia en estado avanzado⁵⁹, en una serie⁵⁸ el 32% de los pacientes presentaban pérdida de peso, el 21% malestar general, y el 14% anorexia.

El 20-25% de los pacientes están asintomáticos, encontrándose el derrame en la radiografía de tórax, o sospechándose en la exploración física⁵⁸.

Radiología

El tamaño del derrame varía desde pocos mililitros a varios litros, ocupando completamente el hemitórax y desplazando contralateralmente el mediastino. En el 77% de los pacientes, el derrame es moderado o grande, conteniendo 500-2000 ml de líquido, el 10% es menor de 500 ml y el 13% ocupa todo el hemitórax⁵⁸. Además, la etiología neoplásica es la causa más frecuente de derrame pleural que ocupa todo el hemitórax⁸⁰. En estos casos de derrame masivos, si el

mediastino no está desplazado contralateralmente, es probable que el paciente presente un carcinoma broncogénico, con obstrucción del bronquio principal, que el mediastino esté fijo secundariamente a la infiltración tumoral del mismo, o que el tumor que presenta el paciente corresponda a un mesotelioma pleural maligno¹⁹.

En los pacientes con carcinoma broncogénico o de mama, el derrame suele ser homolateral al sitio de la lesión^{16,58,71}. En los tumores que se originan inferiormente al diafragma, no existe predilección de lado para producir derrame, lo que apoyaría la teoría de que estos derrames pleurales son secundarios a la infiltración metastásica hepática¹⁶.

El parénquima pulmonar suele mostrar afectación radiológica en casi todos los pacientes con derrame pleural por carcinoma broncogénico, aunque en ocasiones se debe realizar una toracocentesis evacuadora para que aquella sea manifiesta¹⁹. El carcinoma de mama sólo produce metástasis pulmonares evidentes en la radiografía de tórax de los pacientes con derrame en menos del 10% de los casos⁷⁰. Aunque en los derrames secundarios a linfoma es frecuente la afectación ganglionar mediastínica, a menudo no es objetivable en la radiografía de tórax. Queda por conocer con el desarrollo de futuros estudios, si la TAC puede aumentar la sensibilidad para detectar estas adenopatías¹⁹.

Características del líquido pleural

El derrame pleural metastásico maligno puede ser seroso, serohemático o hemático. El aspecto francamente hemático sugiere afectación pleural directa tumoral, por invasión de los vasos sanguíneos, oclusión venular, o por aumento de la permeabilidad capilar, secundaria al efecto de mediadores inflamatorios. Un derrame seroso, puede ser el resultado de obstrucción linfática, con acúmulo de líquido pleural secundariamente, o de una lesión endobronquial con atelectasia⁵⁹.

Contenido celular

En general el número de hematíes suele encontrarse entre 30.000 y 50.000/mm³ ⁵⁹. Cuando el número de hematíes supera 100.000/mm³, en ausencia de trauma, el diagnóstico más probable es el tumoral, pero también lo pueden producir otras etiologías, como el síndrome postpericardiotomía, o el infarto pulmonar^{59,60}.

El conteo de leucocitos suele estar entre 1.000 y 10.000/mm³ ⁶⁰. En el 45% de los casos predominan los linfocitos, en el 40% otras células mononucleadas, y en el 15% los polimorfonucleares⁶⁰. La presencia de eosinofilia es poco frecuente (5% de los casos)^{59,65}.

Concentración de proteínas y LDH

El derrame suele ser un exudado, con proteínas alrededor de 4 g/dl, pero pueden ascender hasta 7-8 g/dl⁵⁸. En ocasiones el cociente de proteínas con respecto al suero, es inferior a 0.5. Estos derrames suelen ser secundarios a estadios iniciales, con afectación tumoral mediastínica, u otras causas de derrame paramaligno⁵⁹. Dado que las proteínas sólo pueden abandonar el espacio pleural mediante los linfáticos pleurales parietales, se necesita un determinado periodo de tiempo para que se acumulen por encima del 50% de la concentración de la sangre^{16,59}. Además, parece que en algunos exudados, la concentración de proteínas se podría ver modificada por la posición del paciente en decúbito o sedestación, previa a la toracocentesis⁸¹. Los derrames más crónicos, con disminución del pH y de la glucosa pleural, suelen presentar una concentración de proteínas superior, y casi nunca son trasudados^{16,59}.

La LDH suele estar en rango de exudado. La mayoría de los derrames que cumplen criterios de exudado por la LDH, pero no por las proteínas, suelen corresponder a derrames malignos⁶⁰.

Concentración de glucosa y pH pleural

La concentración de glucosa en el líquido pleural se encuentra por debajo de 60 mg/dl en el 15-20% de los derrames malignos⁶⁰. Aunque la concentración suele encontrarse entre 30 y 55 mg/dl, se ha descrito incluso de 5 mg/dl⁵⁹. La disminución de la glucosa indica que el paciente presenta una gran masa tumoral en el espacio pleural, y se ha demostrado, que la citología y la biopsia pleural, en estos casos, presentan una mayor rentabilidad diagnóstica⁸². Parece que el mecanismo desencadenante del descenso de la glucosa, es una disminución de la entrada de la glucosa al espacio pleural, por alteración de la membrana pleural secundariamente a la invasión tumoral⁸³. Además, el descenso de la glucosa se suele acompañar de un peor pronóstico vital para el paciente⁸⁴.

Aproximadamente un tercio de los derrames malignos, presentan un pH inferior a 7.30^{82,85}. Los pacientes con pH bajo, también tienden a tener glucosa baja^{82,85}. La patogénesis parece ser un aumento en la producción de ácido en el líquido pleural, así como un bloqueo de la salida desde el espacio pleural del dióxido de carbono⁸³.

Amilasa

Aproximadamente el 10% de los derrames malignos presentan elevación de amilasa⁶⁰, que se corresponde con isoamilasa salivar⁸⁶. Se encuentra elevada más frecuentemente en los tumores pulmonares⁸⁷, sin que exista predilección histológica. El mecanismo de producción del aumento en la amilasa, se cree secundario a la secreción ectópica por el tejido maligno, de amilasa al espacio pleural. Se ha demostrado mediante microscopía electrónica, que las células malignas del líquido pleural presentan gránulos electrodensos⁶⁵.

Diagnóstico

El diagnóstico de la etiología maligna de un derrame pleural, se realiza por la demostración de células malignas en el líquido pleural, o de tejido neoplásico en la pleura^{59,60}.

Los métodos diagnósticos habitualmente utilizados, son:

1. Citología del líquido pleural. Habitualmente el líquido pleural se obtiene mediante una toracocentesis^{88,89}. El análisis citológico es positivo en el 40-87% de los casos⁶⁰. La rentabilidad de la

técnica depende del manejo de las muestras, la experiencia del citólogo, y la posibilidad de que el derrame sea paramaligno^{59,90,91}. Las complicaciones suelen ser escasas^{92,93}. La repetición de la técnica en otra muestra extraída algunos días después, aumenta la rentabilidad diagnóstica^{59,60,94}. Por otra parte, se puede realizar el estudio inmunocitoquímico de las células presentes en el líquido pleural^{42,95}.

2. Análisis histológico pleural. La toma de muestras se puede realizar mediante biopsia transparietal, toracoscopia, o toracotomía.

2.1. La biopsia transparietal se puede realizar con varios tipos de agujas, siendo las más utilizadas las de Cope y Abrams⁹⁶⁻¹⁰⁰, presenta una sensibilidad para el diagnóstico tumoral del 39-75%⁶⁰, por lo que suele ser inferior a la de la citología. Sin embargo, la combinación de ambas técnicas mejora el rendimiento diagnóstico^{59,60,88,97,101-103}. La repetición de la técnica en dos ocasiones, también mejora la capacidad diagnóstica^{59,98,104,105}. El lugar de la toma de biopsias puede ser determinado teniendo en cuenta la localización más frecuente de las metástasis pleurales¹⁰⁶. En ocasiones, se puede realizar con guía ecográfica¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Las complicaciones mayores son poco frecuentes¹¹⁰⁻¹¹².

- 2.2. La toracoscopia presenta una mayor rentabilidad diagnóstica que la biopsia pleural transparietal^{38,106}. Sin embargo, precisa de hospitalización, y las complicaciones pueden ser superiores¹¹³.
 - 2.3. El mayor rendimiento diagnóstico, lo ofrece la toracotomía, que sin embargo produce mayores complicaciones de morbilidad y mortalidad^{59,60}. En algunos estudios, tampoco esta técnica alcanzó una sensibilidad absoluta en los derrames malignos¹¹⁴.
3. Dependiendo de la sospecha diagnóstica, así como de las manifestaciones radiológicas, se valora la realización de broncoscopia, cuyas indicaciones en el estudio del derrame pleural, continúan debatidas¹¹⁵⁻¹²¹.

Pronóstico

El pronóstico del derrame pleural maligno es, en general, desfavorable. La supervivencia suele ser mejor en tumores de mama, oscilando en este caso desde varios meses a años⁵⁹. En los tumores de pulmón, estómago u ovario, no suele superar pocos meses^{43,59,60}. En el caso de los linfomas, el pronóstico es intermedio⁵⁹.

Aquellos pacientes con cifras de glucosa en líquido pleural inferiores a 60 mg/dl, o con pH pleural inferior a 7.30, presentan una supervivencia inferior al resto^{84,85}.

MARCADORES TUMORALES

Los marcadores tumorales son sustancias cuya presencia, o la alteración de las cifras normales en determinados líquidos biológicos, está frecuentemente asociada a la existencia de neoplasia¹²².

Se pueden clasificar dichos marcadores en dos grupos:

1. Antígenos específicos de tumor. Son producidos por las células tumorales, sin que existan en otras células. Estas moléculas resultan de la mutación, o de la transformación oncogénica viral.
2. Antígenos asociados a tumor. Se producen por las células tumorales, pero también pueden ser producidos por ciertas células normales, o fetales. Su medida es útil en base a diferencias cuantitativas o modificaciones bioquímicas. Todos los marcadores tumorales conocidos hasta la actualidad son de este tipo.

Las características que definen un buen marcador tumoral son¹²³:

1. Ser producido por las células tumorales y ser detectable en fluidos corporales.
2. No estar presente en sujetos sanos, o con patologías no tumorales.

3. Ser detectable en las primeras etapas de la enfermedad tumoral, cuando todavía no existen manifestaciones clínicas tumorales, para la utilización en la detección de tumores.
4. Ser proporcional al tamaño tumoral.
5. Correlacionarse con los resultados del tratamiento antitumoral.

Las aplicaciones clínicas de la medida de dichos marcadores en suero, se resumen en¹²⁴:

1. Facilitar el diagnóstico precoz del tumor.
2. Ofrecer una guía para la evaluación del pronóstico del paciente.
3. Ayudar a seleccionar los pacientes para quimioterapia adyuvante.
4. Ayudar en la valoración de la respuesta al tratamiento.
5. Ser útil en el diagnóstico precoz de las recidivas.

No existe hasta la actualidad ningún marcador que cumpla todas las características referidas, aunque, en los últimos años, se han producido importantes avances en la descripción de nuevos marcadores. En la tabla II, se exponen los principales marcadores tumorales, clasificados según sus características biológicas.

Antígenos oncofetales, y antígenos aislados en tumores de diversos órganos:

CEA, CEA M, CEA S, NCA, CEX, CCA2-3, BUFA, CSAp, ZGM, POA, α -fetoproteína, CA 125, CA 19.9, CA 15.3, CA 549, CA 50, CA 72.4, CA 242, OCAA, OCA, BCGP, BTA, SCCA, antígeno prostático específico, TPA, TPS, MCA, MSA, MAM-6.

Hormonas y subunidades:

β -HCG, HPL, ACTH, β -MSH, ADH, PTH, calcitonina, prostaglandinas, péptido liberador de bombesina/gastrina, factor de crecimiento insulina-like.

Proteínas séricas de fase aguda:

Haptoglobina, α -antitripsina, α -antiquimotripsina, α -ácido glucoproteína, ceruloplasmina, complemento, proteína C reactiva.

Proteínas de la leche y otras proteínas:

Caseína, lactoferrina, β -microglobulina, T-globulina, transcobalamina I, PAM, ferritina, inmunoglobulinas, cromogranina A, receptores solubles de interleukina 2.

Aminoácidos:

Hidroxiprolina.

Poliaminas:

Espermina, espermidina, diamina, putrescina.

Metabolitos RNA y nucleótidos:

Nucleósidos metilados, pseudouridina, AMP cíclico, GMP cíclico.

Metabolitos:

Acido vanilmandélico.

Catecolaminas:

Acido homovanílico.

Enzimas:

NSE, fosfatasa ácida, fosfatasa ácida prostática, fosfatasa alcalina e isoenzimas, 5-nucleotidilfosfato diesterasa, sialiltransferasa, lisozima, prolilhidroxilasa, desoxirribonucleotidil transferasa terminal, LDH, CPK-BB.

Tabla II. Principales marcadores tumorales.

ANTIGENO CARCINOEMBRIÓNARIO

El antígeno carcinoembrionario (CEA), es el antígeno asociado a tumor, del que más estudios se han realizado.

Estructura

El CEA, fue descubierto por Gold y Freedman en 1965¹²⁵. Su presencia se detectó en metástasis de adenocarcinoma de colon. Se denominó CEA, porque también se encontraba en el tejido embrionario.

El CEA es una glucoproteína con un peso molecular de 180.000 D (\pm 20.000 D), formada por una cadena polipeptídica, unida a cadenas complejas de oligosacáridos, mediante la unión N-acetilglucosamina-asparagina¹²⁶. Es soluble en ácido perclórico, y en sulfato de amonio saturado al 50%, e insoluble en etanol, y es termoestable¹²⁷.

En 1987 se conoció la estructura genética completa de la molécula¹²⁸. El CEA forma parte de una familia de macromoléculas, con reactividad inmunológica cruzada. En 1989, dicha familia fue oficialmente clasificada por el grupo de trabajo ISOBM¹²⁹. En esta clasificación, que se muestra en la tabla III, se distinguen dos grandes subgrupos: el CEA, y el de las

| Genes antiguos | Genes nuevos | Genes antiguos | Genes nuevos |
|----------------------|--------------|---|------------------------|
| 1. Subgrupo CEA | | 2. Subgrupo PSG | |
| CEA | CEAa CEAb | PSBG PSG93, PSBG-D, hPSP11, FL-NCA-2, hPS3, PSG1a | PSG1 PSG1a |
| NCA | NCA | PSG16 | PSG1b |
| hsCGM6, M6, NCA-W272 | CGM6 | PSBG-C | PSG1c |
| BGPI, TM-1 CEA | BGPa | FLNCA-1, PSG1d, SG9 | PSG1d |
| TM-2 CEA | BGPb | PSBG-Ci, PSG95 | PSG1e |
| TM-3 CEA | BGPc | PSBG-D' | PSG1f |
| TM-4 CEA | BGPd | PSBG-E, SG8 | PSG2n |
| 4-22 | BGPe | PSP1-i, hc17, PS35, hTS16, | PSG3m |
| 4-13 | BGPf | PSG A, SG5 | |
| hsCGM1 | CGM1 | PSG4, hsCGM4, hHSP2 | PSG4 |
| hsCGM2 5E8, 7E12 | CGM2 | PSG9 (PS _{Ka}) | PSG4a |
| | | PSG5, PSBG HL, FL-NCA-3 | PSG5 PSG5n PSG5m |
| | | hsCGM3, PSGGB | PSG6 |
| | | PSG6 | PSG6r |
| | | hPS12, PSG10 | PSG6s |
| | | PSG7 | PSG7 |
| | | CGM35 | PSG8 |
| | | hTS1 | PSG8a |
| | | PS34, hPS2, PSBG B | PSG11s PSG11w |

Tabla III. Clasificación de la familia genética del CEA humano (Tomada de Von Kleist S¹²⁷).

glicoproteínas específicas del embarazo (PSG).

Todos los genes de los dos subgrupos, se localizan agrupados en el brazo largo del cromosoma 19, en la posición q13.1-q13.3¹³⁰.

Estas moléculas pueden interferir en la determinación de CEA, por lo que los resultados de su medida, no son comparables entre diferentes técnicas de laboratorio, ni entre diferentes marcas comerciales¹³¹⁻¹³³. Sin embargo, posiblemente en el futuro la especificidad de las técnicas mejore, con la utilización de anticuerpos monoclonales¹³⁴.

Valores de CEA normales y patológicos

No existe un completo acuerdo, sobre los valores de CEA considerados como normales, tanto en suero como en otros líquidos corporales, lo que en parte es debido a las diferentes técnicas de determinación^{132,133}. Existen además, algunas circunstancias, como factores tisulares¹³⁵, fisiológicos^{136,137} (sexo, edad, hábito tabáquico, medio ambiente laboral), metabólicos¹³⁵ (función hepática, biliar, renal), o circulantes¹³⁵ (autoanticuerpos, inmunocomplejos), que pueden modificar los niveles obtenidos de CEA.

El marcador se ha encontrado elevado, además de en patología tumoral, en determinadas patologías no tumorales^{123,135,138,139}, o en sujetos normales. Las principales patologías se exponen en la tabla IV. La que más frecuentemente modifica el marcador, es la existencia de patología hepática, ya que el CEA se metaboliza en el hígado¹³⁵.

Aplicaciones clínicas

El CEA fue considerado inicialmente un marcador específico del cáncer colónico. Después se demostró que puede estar elevado en otros muchos tumores, como los de estómago (sensibilidad 0.45), páncreas (sensibilidad 0.8), mama (sensibilidad 0.54), pulmón (sensibilidad 0.74), cabeza y cuello (sensibilidad 0.36), esófago (sensibilidad 0.59), o carcinoma medular de tiroides¹⁴⁰, entre otros. La utilidad de la determinación sérica se podría resumir:

1. Como método de detección tumoral precoz no se ha demostrado su eficacia^{123,139,141}, aunque algunos autores proponen modificaciones en su utilización, que podrían aumentar su utilidad¹⁴².
2. Pronóstico. Se ha demostrado útil como factor pronóstico en el cáncer de colon, cuando se encuentra elevado preoperatoriamente¹³⁸. Es además,

1. Patologías digestivas

- Enfermedades hepáticas

Cirrosis: Alcohólica

Crónica activa

Biliar primaria

Criptogenética

Obstrucción biliar extrahepática

Absceso hepático

- Enfermedades intestinales

Úlcus péptico

Pancreatitis aguda y crónica

Diverticulosis

Enfermedad inflamatoria intestinal

Poliposis rectocólica

2. Patologías extradigestivas

- Enfermedades pulmonares

Tuberculosis

Bronquitis crónica

- Enfermedad fibroquística mamaria

- Artritis reumatoide

- Infarto de miocardio

- Insuficiencia renal

Tabla IV. Enfermedades no tumorales que pueden cursar con niveles elevados de CEA.

un factor predictor independiente, que no sólo se correlaciona con la profundidad de invasión tumoral y masa tumoral, sino que puede tener relación con la adhesión celular, y por tanto, con la capacidad metastásica y de invasión local tumoral^{141,143}. En otros tumores, como el carcinoma broncogénico, su utilidad está debatida¹²⁴, o no se ha demostrado^{140,144}.

3. Monitorización de la respuesta al tratamiento. Parece que el marcador pudiera ser útil en la monitorización del tratamiento en algunos pacientes con cáncer de colon^{123,138,141}. No se ha probado su efectividad en los tumores de estómago¹⁴¹, existiendo diversos resultados en el carcinoma broncogénico^{124,141}.
4. Recidivas. En los tumores colónicos, una elevación postquirúrgica, habiendo disminuido los niveles tras la cirugía, predice la aparición de una recidiva tumoral^{138,139,141,145,146}, sin embargo no está completamente demostrado que pueda modificar la capacidad de resección tumoral, y por tanto, mejorar el pronóstico^{139,141}.
5. Detección del origen primario a partir de las metástasis. Existen algunos estudios basados en la mayor frecuencia de elevación del marcador por algunos tipos de tumores¹⁴⁷.

Líquido pleural

La determinación de CEA en líquido pleural para el diagnóstico de malignidad, ha sido estudiada por numerosos autores¹⁴⁸⁻¹⁷⁶.

La sensibilidad obtenida oscila entre 0.32 y 0.77, con una especificidad entre 0.66 y 1. Los puntos de corte utilizados se encuentran entre 3 y 26 ng/ml.

Otros autores han propuesto su utilización relacionando la concentración con las proteínas existentes en el líquido pleural, lo que podría aumentar la especificidad, disminuyendo la sensibilidad¹⁵⁸.

Además, también se ha propuesto su determinación en líquido pleural, para la diferenciación entre adenocarcinoma y mesotelioma¹⁷⁷⁻¹⁷⁹.

Por último, se ha sugerido también su utilidad considerado como un factor pronóstico¹⁵⁶.

ANTIGENO CARBOHIDRATO 15.3

El antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3), es un marcador que ha presentado gran aplicación e interés clínico en el cáncer de mama.

Estructura

El CA 15.3 está compuesto por dos determinantes antigénicos diferentes, reconocidos por los anticuerpos monoclonales 115D8 y DF3^{180,181}.

El anticuerpo 115D8, se obtiene de la membrana de los glóbulos grasos de la leche humana, y reacciona con un epítipo localizado en las cadenas glucídicas colaterales de una glucoproteína de elevado peso molecular. El DF3, obtenido a partir de los antígenos localizados en la membrana de células de carcinoma mamario, detecta también un determinante antigénico localizado en la unión glucosídica de una glucoproteína de alto peso molecular¹⁸⁰.

Valores de CA 15.3 normales y patológicos

Los valores normales del marcador en el suero oscilan entre 15 y 50 U/ml, según diferentes autores, siendo los más frecuentes entre 25 y 40 U/ml. No se influyen por el sexo, menopausia, embarazo, lactancia, ni hábito tabáquico¹⁸⁰.

Existen algunas enfermedades no tumorales, que se muestran en la tabla V, o sujetos normales, que pueden producir niveles elevados del marcador en suero¹⁸².

1. Patologías digestivas
 - Enfermedades hepáticas
 - Cirrosis
 - Hepatitis: Aguda
 - Crónica
 - Crónica persistente
 - Enfermedades intestinales
 - Pancreatitis aguda
 - Pancreatitis crónica
2. Enfermedades colágeno-vasculares
 - Lupus eritematoso sistémico
 - Artritis reumatoide
 - CREST
 - Granulomatosis de Wegener
3. Patologías benignas mamarias
 - Mastitis
 - Angioma mamario
 - Mastopatía fibroquística
4. Patologías pulmonares
 - Tuberculosis
 - Obstrucción crónica al flujo aéreo
 - Sarcoidosis
5. Otras patologías
 - Hipotiroidismo
 - Anemia ferropénica
 - Insuficiencia renal crónica

Tabla V. Enfermedades no tumorales que pueden cursar con niveles elevados de CA 15.3.

Aplicaciones clínicas

El marcador se eleva en suero, principalmente en los tumores mamarios. Desde el punto de vista diagnóstico, no ha demostrado su utilidad, debido a su escasa sensibilidad y a la existencia de otras patologías que pueden producir falsos positivos. Sin embargo, parece existir una relación con el estadio, tamaño del tumor, y número de adenopatías afectadas, pero no con los receptores de estrógenos¹⁸⁰. Su mayor utilidad se basaría en el seguimiento de la enfermedad y la detección de recidivas^{180,183-185}.

Además, el CA 15.3 se puede elevar también en otros tumores, como los de origen ginecológico¹⁸⁶, hígado¹⁸⁷, o pulmón¹⁸⁷. También se ha descrito su utilidad en neoplasias mucinosas quísticas pancreáticas, mediante la determinación en el contenido líquido del quiste¹⁸⁸.

Líquido pleural

Los estudios desarrollados sobre este marcador en líquido pleural, utilizándolo para el diagnóstico de malignidad, son escasos^{171,173,174,181}. Los puntos de corte seleccionados por los distintos autores, varían entre 16 y 29 U/ml, y la sensibilidad entre 0.37 y 0.49, para una especificidad entre 0.94 y 1. En algún caso

se ha determinado también para reconocer el origen maligno del derrame pleural en pacientes ya diagnosticadas de carcinoma mamario¹⁷⁶.

ANTIGENO CARBOHIDRATO 19.9

El antígeno carbohidrato 19.9 (CA 19.9), es un marcador asociado a tumor, que ha sido principalmente utilizado en el seguimiento de los pacientes con cáncer pancreático.

Estructura

El CA 19.9 en los tejidos está presente como un epítipo situado en un glucolípido (gangliósido sialo-lacto-N fucopentosa II), pero en el suero, se encuentra en un grupo antigénico asociado al grupo sanguíneo Lewis A. Así pues, los sujetos que genotípicamente son Lewis a-b-, no son capaces de sintetizar el CA 19.9 (5% de la población)¹⁸⁹.

Valores de CA 19.9 normales y patológicos

Los valores séricos utilizados habitualmente como límite superior de la normalidad, oscilan entre 37 y 40 U/ml, aunque algunos autores prefieren situar

dicho punto en 1000 U/ml, lo que aumenta considerablemente la especificidad para el carcinoma de páncreas¹⁸⁹.

Se pueden encontrar elevaciones del marcador en suero en enfermedades no tumorales¹⁸⁹⁻¹⁹¹, como las que se muestran en la tabla VI, o en sujetos normales.

Aplicaciones clínicas

El CA 19.9 se ha utilizado principalmente en el seguimiento del cáncer de páncreas. Existen algunos estudios que pudieran justificar un valor pronóstico en este tumor¹⁹², así como en el cáncer colorrectal avanzado¹⁹³. También parece que puede existir correlación con el tamaño, reseccabilidad y diferenciación del tumor¹⁸⁹.

Líquido pleural

El CA 19.9 se ha utilizado también en el diagnóstico de malignidad en líquido pleural^{164,168,171,173,174}. El punto de corte seleccionado oscila entre 10 y 37 U/ml. La sensibilidad encontrada está entre 0.23 y 0.61, con una especificidad entre 0.94 y 1.

1. Enfermedades hepáticas
 - Cirrosis
 - Colangitis aguda

2. Enfermedades pancreáticas
 - Pancreatitis aguda
 - Pancreatitis crónica

3. Enfermedades intestinales
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Poliposis

Tabla VI. Enfermedades no tumorales que pueden cursar con niveles elevados de CA 19.9.

ANTIGENO CARBOHIDRATO 72.4

El antígeno carbohidrato 72.4 (CA 72.4) se ha utilizado principalmente como marcador del cáncer gástrico.

Estructura

El CA 72.4 es una glicoproteína tipo mucina, con un peso molecular de 220.000-400.000 D, que posee un 80% de hidratos de carbono en su molécula, y se expresa por la mayoría de los carcinomas humanos y ciertos tejidos fetales, pero no por el tejido adulto normal, excepto por el endometrio en la fase secretora, y el endocervix¹⁹⁴.

El CA 72.4 viene definido por dos anticuerpos monoclonales (CC49 y B 72.3), que detectan el antígeno TAG-72. El TAG-72 fue identificado por primera vez en 1981, en una metástasis hepática de una paciente con carcinoma de mama. Murano et al¹⁹⁵, tras una purificación del antígeno TAG-72, obtuvieron una serie de anticuerpos monoclonales de segunda generación, que podrían ser de mayor utilidad clínica, al facilitar la realización de una mejor caracterización antigénica del mismo.

Valores de CA 72.4 normales y patológicos

Los valores seleccionados como punto de corte en suero oscilan entre 5 y 6 U/ml.

El marcador no reacciona con el tejido adulto normal hepático, de bazo, corazón, médula ósea, mama, útero, colon, estómago, ganglios linfáticos o riñón, ni tampoco en leucemias, linfomas, sarcomas, mesoteliomas, melanomas o tumores benignos¹⁹⁶.

El CA 72.4 presenta mayor especificidad respecto a enfermedades neoplásicas, que otros marcadores como el CEA¹⁹⁷. Sin embargo, se han detectado elevaciones del marcador en algunas enfermedades no tumorales¹⁹⁶, como las que se muestran en la tabla VII, y en sujetos normales.

Aplicaciones clínicas

Se ha utilizado principalmente en el seguimiento del carcinoma gástrico, en el que se relaciona con el estadio¹⁹⁷, o con la afectación ganglionar¹⁹⁸.

También se ha sugerido su determinación en el contenido de quistes pancreáticos, para diferenciar su origen maligno o benigno¹⁹⁹.

1. Enfermedades hepáticas
 - Coledocolitiasis

2. Enfermedades intestinales
 - Enfermedad de Crohn
 - Colitis ulcerosa
 - Metaplasia intestinal

3. Otras enfermedades del aparato digestivo
 - Varices esofágicas
 - Displasia gástrica
 - Pancreatitis crónica

Tabla VII. Enfermedades no tumorales que pueden cursar con niveles elevados de CA 72.4.

En cuanto a otros tumores, existen trabajos que apoyan su posible utilización en el seguimiento del cáncer colorrectal²⁰⁰, y se produce también elevación en algunos tumores de ovario¹⁹⁷.

Líquido pleural

Los estudios realizados son escasos¹⁷³. En dicho estudio, utilizando un punto de corte de 8.5 U/ml, se obtuvo una sensibilidad de 0.51, y una especificidad de 0.98.

O B J E T I V O S

La utilidad diagnóstica de los marcadores tumorales en líquido pleural individualmente, en combinación, o considerando el papel de otras variables con capacidad diagnóstica, no se encuentra todavía bien definida. Los objetivos de este estudio se exponen a continuación, refiriéndose los tres primeros al diagnóstico tumoral, y el cuarto y quinto a la diferenciación del origen e histología tumoral.

1. Conocer, la rentabilidad diagnóstica para la presencia de tumor pleural de los marcadores tumorales CEA, CA 15.3, CA 19.9 y CA 72.4 medidos en líquido pleural, en pacientes con derrame pleural.
2. Comparar el rendimiento diagnóstico de la combinación de dichos marcadores tumorales, con el análisis citológico del líquido pleural.
3. Analizar la rentabilidad diagnóstica de los marcadores en situación real, es decir, en presencia de otras covariables.
4. Estudiar el comportamiento de dichos marcadores en líquido pleural con respecto al origen de los tumores encontrados.
5. Analizar los marcadores referidos con respecto a la estirpe histológica tumoral.

M A T E R I A L

Y

M E T O D O S

PACIENTES

SELECCION DE LA MUESTRA

En el presente estudio hemos incluido consecutivamente a los pacientes que presentaban todos los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión:

Criterios de inclusión:

- Presencia de derrame pleural.
- Evaluación por un médico neumólogo del Area Sanitaria número 11, de Madrid.
- Realización de una toracocentesis diagnóstica entre el 1 de diciembre de 1991 y el 31 de diciembre de 1993.

Criterios de exclusión:

- Características macroscópicas de empiema del líquido pleural²⁰¹.
- Imposibilidad de inclusión de la etiología del derrame pleural en alguno de los grupos diagnósticos, que se exponen posteriormente.
- Falta de determinación de los marcadores.

ESTUDIO DEL DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

Todos los pacientes fueron estudiados de acuerdo con un protocolo diagnóstico previamente establecido²⁰², incluyendo la realización, según las diferentes indicaciones clínicas, de las siguientes pruebas:

1. Toracocentesis, con análisis en el líquido pleural de:
 - Parámetros bioquímicos: pH, glucosa, láctico deshidrogenasa (LDH), proteínas totales, colesterol, triglicéridos y amilasa.
 - Recuento y fórmula leucocitaria.
 - Recuento de hematíes.
 - Estudio microbiológico de bacterias, micobacterias y opcionalmente hongos.
 - Análisis citológico.

2. Punción venosa, para el análisis de glucosa, LDH, proteínas totales, albúmina, colesterol, triglicéridos y amilasa.

3. Biopsia pleural, con agujas de Cope o Castelain, cuando el derrame correspondía a un exudado de etiología desconocida, y se consideró indicada médicamente. Se remitieron muestras para examen histológico, así como para cultivo en medio de Löwenstein.

4. Ecografía abdominal, tomografía axial computarizada torácica y/o abdominal, gammagrafía de ventilación y perfusión pulmonar, flebografía o eco-duplex de miembros inferiores, y broncofibroscopia, cuando existía indicación clínica.
5. Toracoscopia, con toma de biopsias pleurales, si las pruebas anteriores no habían resultado diagnósticas, y tras la valoración del riesgo/beneficio individualmente en cada paciente. Las muestras se remitieron para análisis histológico y para cultivo en medio de Löwenstein.
6. Toracotomía, en casos seleccionados, con toma de biopsias pleurales, y envío para examen histológico y cultivo en medio de Löwenstein.
7. Necropsia, cuando el paciente fallecía en el hospital y se concedió la autorización.

CRITERIOS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD

El diagnóstico etiológico del derrame pleural se estableció en base a los siguientes criterios:

1. Derrame pleural tumoral:
 - Presente: Se consideró que el derrame era tumoral cuando el examen citológico del líquido fue positivo para células malignas, o cuando se

demonstró neoplasia en las biopsias pleurales tomadas transparietalmente, con toracoscopia, toracotomía o necropsia.

- Ausente: Se consideró que el derrame no era de origen tumoral, cuando el análisis citológico del líquido era negativo para células malignas, no se demostró tumor en las biopsias pleurales realizadas transparietalmente, en toracoscopia, toracotomía o necropsia, y el seguimiento clínico y radiológico del paciente, durante al menos 6 meses desde la detección del derrame pleural, mostraba la desaparición de este derrame, sin manifestaciones de enfermedad tumoral en ningún órgano o sistema durante dicho período de tiempo.

2. Derrame pleural tuberculoso: Se consideró que el derrame era de etiología tuberculosa cuando se cumplió alguno de los siguientes criterios:

- A. Demostración del *Mycobacterium tuberculosis* en el líquido pleural o tejido pleural.
- B. Presencia de granulomas en el tejido pleural, con exclusión de otras patologías capaces de producirlos.
- C. Hallazgo del *Mycobacterium tuberculosis* en secreciones respiratorias, sin otras causas que justifiquen el derrame, con desaparición del mismo tras tratamiento tuberculostático. Solo se consideró suficiente este criterio, cuando la escasa cuantía del líquido pleural

no permitía la toma de muestras de tejido pleural.

3. Derrame paraneumónico: Se incluyeron como derrames paraneumónicos aquellos en que el paciente presentaba enfermedad febril aguda, sintomatología bronquial (tos o expectoración) de nueva aparición, y condensación pulmonar, que desapareció tras tratamiento antibiótico, habiéndose descartado otras causas de derrame pleural.
4. Empiema: Se denominó empiemas a los líquidos que presentaban aspecto purulento (características macroscópicas del líquido), o en los que se cultivaron gérmenes diferentes a *Mycobacterium tuberculosis*, en el líquido pleural.
5. Derrame pleural trasudado: Se consideró que el derrame correspondía a un trasudado cuando el análisis bioquímico del líquido, según los datos referidos posteriormente, y el juicio clínico del médico responsable del paciente así lo indicaron, con existencia de alguna de las etiologías productoras de trasudado pleural. El criterio bioquímico utilizado para la definición de trasudado, fue la ausencia de todas las siguientes condiciones:
 - El cociente entre las proteínas en el líquido pleural y el suero es superior a 0.5.
 - El cociente entre la cifra de LDH en el líquido pleural y el suero es superior a 0.6.

- El valor de la LDH en el líquido pleural es superior a los dos tercios del límite superior de la normalidad para el valor de la LDH en el suero.

6. Miscelánea: El diagnóstico de otras etiologías de derrame pleural, se estableció según los criterios habitualmente aceptados para cada patología⁶.

7. Derrame pleural idiopático no tumoral: Se incluyeron en este grupo los pacientes en los que no se demostró la etiología causante del derrame pleural, y que cumplían los criterios de ausencia de derrame pleural tumoral.

Aquellos casos que presentaban dificultades para su diagnóstico, fueron valorados en Sesión Clínica constituida al menos por 8 médicos neumólogos o Residentes de Neumología de tercer o cuarto año, miembros del grupo de estudio, decidiéndose el diagnóstico mediante votación escrita y abierta.

METODOS

OBTENCION Y MANEJO DE LAS MUESTRAS

El líquido pleural fue extraído mediante toracocentesis. La técnica se realizó con el paciente en sedestación. La región más apropiada para la realización de la toracocentesis se determinó mediante auscultación o con guía ecográfica en los casos de derrame pleural tabicado o de escasa cuantía. Tras efectuar una anestesia local de la zona, se puncionó en la región inferior de un espacio intercostal, obteniéndose 50 ml de líquido pleural.

El líquido pleural obtenido en la primera toracocentesis realizada por un médico neumólogo, fue remitido a diversos laboratorios para el análisis de los siguientes parámetros:

1. Laboratorio de Bioquímica:

- 1.1. Bioquímicos. Se remitieron 10 ml de líquido pleural con 2 gotas de heparina al 1% para determinación de glucosa, proteínas totales, LDH, amilasa, colesterol y triglicéridos. Dichos parámetros se analizaron en un Hitachi 717. Se remitió una jeringa heparinizada, en condiciones anaeróbicas, para determinación

inmediata de pH en un analizador de gases equipo IL 213-227.

- 1.2. Celulares. Se enviaron 5 ml de líquido pleural con heparina al 1% para realizar recuento de leucocitos en un Technicon H1, y la fórmula diferencial de los mismos mediante recuento en cámara de Neubauer. Además se determinó el hematocrito y los hematíes en un Technicon H1.

2. Laboratorio de Microbiología:

- 2.1. Gram y cultivo. Se remitieron 5 ml de líquido pleural sin heparina en un tubo de ensayo, para realización de gram, y dos botellas para cultivo en medio aerobio y anaerobio respectivamente, con 2.5 ml de líquido pleural en cada una de ellas. (Organon Teknika Corp., para uso con Bact/Alert).
- 2.2. Tinción con la técnica de Ziehl-Neelsen. En los casos de alta sospecha de tuberculosis, se remitieron 100 ml de líquido pleural para cultivo de Löwenstein.
- 2.3 En los casos de sospecha de infección por hongos, se remitieron 5 ml de líquido pleural para cultivo de hongos.

3. Departamento de Anatomía Patológica:

- 3.1 Citología. Se remitieron 10 ml de líquido pleural con 2 gotas de heparina al 1%, para su análisis citológico.

4. Laboratorio de Medicina Nuclear:

4.1 Determinación de CEA, CA 15.3, CA 19.9 y CA 72.4. Se remitieron 5 ml de líquido pleural en un tubo seco para el análisis de los marcadores tumorales.

Durante el desarrollo del estudio, los médicos neumólogos no conocían los resultados de los marcadores tumorales, ni los médicos del Laboratorio de Bioquímica o Medicina Nuclear, el diagnóstico clínico.

Determinación de los marcadores tumorales

Durante la hora siguiente a la extracción del líquido pleural, la muestra se centrifugó a 1500 g durante 10 minutos. Posteriormente, si las determinaciones de los marcadores no se realizaban inmediatamente, se congelaron las muestras a -20°C para su conservación. La determinación de los marcadores siempre se realizó en un período de tiempo inferior a 2 meses tras la obtención de la muestra de líquido pleural. Todas las determinaciones se han realizado por duplicado, y el valor considerado posteriormente, es la media aritmética entre ellos.

El análisis de los marcadores tumorales se efectuó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital 12 de

Octubre, de Madrid, con la utilización de las siguientes técnicas:

Determinación de CEA

Las determinaciones se han llevado a cabo mediante radioinmunoanálisis (RIA-gnost CEA). El método se basa en una determinación del marcador en "sandwich". Se utiliza en primer lugar un anticuerpo monoclonal en fase sólida, que se une específicamente a las moléculas de CEA, marcándolas. En una segunda fase, se utiliza un trazador policlonal, que hace posible la detección de todas las moléculas de CEA marcadas. Este método combina un grado de sensibilidad alto (detección límite de 0.2 ng/ml), con un rango amplio de medidas (0.2-200 ng/ml), y un tiempo de incubación corto. Si los valores de CEA se encuentran por encima del rango de medida, se efectúan diluciones de la muestra. No se producen reacciones cruzadas con NCA (*non specific cross-reacting antigen*), ni con la glucoproteína biliar.

Para su realización, se utilizan tubos estándar de concentración conocida de CEA (6 tubos), suero control, y las muestras problema. Todas las determinaciones se realizan por duplicado, y el valor considerado es la media aritmética. Se pipetea 100 μ l de suero control o muestra problema, en un tubo de

ensayo, y se añaden 100 μ l de solución buffer diagnóstica. Los tubos se sitúan horizontalmente y se centrifugan entre 45 y 75 minutos a 17-27°C. Se pipetea posteriormente 1 ml de buffer de lavado en cada tubo. Se añaden 100 μ l de solución trazadora en cada tubo, y se centrifuga de nuevo en condiciones similares a las descritas anteriormente. Se lava de nuevo, y los tubos son medidos durante un minuto, en un contador gamma. La radioactividad de las soluciones estándar, se dibuja en una gráfica con la concentración de CEA conocida, y se unen los puntos. La concentración de CEA en las muestras problema, se determina encontrando el valor de CEA para la radioactividad medida.

Determinación de CA 15.3

El CA 15.3 se determinó mediante RIA, (ELSA-CA 15.3. Francia), con un método en "sandwich", entre dos anticuerpos. El primer anticuerpo monoclonal (115 D8), se une a la molécula de CA 15.3 y se encuentra en fase sólida. El segundo anticuerpo (DF3), se usa como un trazador, y está marcado con ^{125}I . La sensibilidad del método es de 0.2 U/ml, y no reacciona con otros marcadores tumorales. Sin embargo, se pueden obtener falsos positivos por muestras que contengan fibrina, gran hemólisis, hiperlipidemia o turbidez.

Para su realización se utilizan tubos estándar, de concentración de CA 15.3 conocida (5 tubos), suero control y las muestras problema. Todas las determinaciones se realizan por duplicado, y el valor considerado es la media aritmética. Se pipetea 20 μ l de muestra problema o suero control en un tubo, se añaden 1000 μ l de diluyente en cada tubo, y se mezcla. Se ponen después 300 μ l de esta mezcla en tubos ELSA. Estos tubos se incuban durante 55-65 minutos a temperatura entre 18 y 25°C, con agitación. Después, los tubos se lavan aspirando el contenido, y añadiendo 3 ml de agua destilada, vaciando el tubo de nuevo. Posteriormente, se añaden 300 μ l de trazador monoclonal anti-CA 15.3 en cada tubo ELSA, y se mezclan. Se incuban en las mismas condiciones que las expuestas anteriormente, y se lavan de nuevo los tubos. La radioactividad es medida con un contador gamma. Se dibujan en un gráfico los puntos que correlacionan la radioactividad, con la cantidad conocida de CA 15.3 en los estándares, y se calcula el valor de CA 15.3 de las muestras problema, dibujando en dicha gráfica el valor de radioactividad obtenido.

Determinación de CA 19.9

La determinación se realizó mediante RIA (GICAK. Sorin. Italia). En una primera fase, se une a la molécula de CA 19.9 un anticuerpo monoclonal en fase

sólida. En la segunda fase, se une al complejo formado anteriormente, un anticuerpo monoclonal marcado radioactivamente con ^{125}I . No reacciona con otros marcadores tumorales.

Para la realización de la técnica, se pipetea 100 μl de buffer en todos los tubos, así como 100 μl de estándar, suero control y muestras problema. Se incuba durante 3 horas a 37°C . Se aspira el líquido y se lava con un total de 15 ml de agua desionizada. Se ponen 200 μl de trazador en cada tubo, y se incuba durante 3 horas a temperatura ambiente. Se aspira el contenido del tubo, y se lava de nuevo. Por último, se mide la radioactividad presente, mediante un contador gamma. Los valores estándar se sitúan en una gráfica que relaciona la radioactividad con la cantidad de CA 19.9, y se calcula el valor de CA 19.9 problema, situando el valor de radioactividad calculado para la muestra problema, en ella.

Determinación de CA 72.4

La determinación se realizó mediante RIA (IRMA-mat CA 72-4. Alemania). No reacciona cruzadamente con otros marcadores tumorales. Es posible medir concentraciones entre 3 y 100 U/ml. Para valores superiores, se realizan diluciones. La técnica empleada es en "sandwich". El anticuerpo monoclonal cc49 se

utiliza para recubrir la fase sólida, y el anticuerpo monoclonal B 72.3, se utiliza como trazador. Durante la primera incubación, el CA 72.4 presente en las muestras del paciente y en el estándar, se une al anticuerpo inmovilizado en la pared del tubo. El material no ligado, se retira mediante lavado. Durante la segunda incubación, el anticuerpo trazador reacciona con el CA 72.4 ya ligado. Después de retirar el exceso de trazador con un segundo lavado, se mide la radioactividad que permanece en la pared del tubo, mediante un contador gamma.

Para su medida, se pipetea 100 μ l de buffer al fondo del tubo. Se añaden 100 μ l de estándar, control o muestra problema. Se incuba durante 4 horas (\pm 5 minutos), a temperatura ambiente (15-23°C), en un agitador. Se aspira y se lava cada tubo con 2 ml de agua destilada. Se añaden posteriormente 200 μ l de ^{125}I -anti CA 72.4. Se incuba durante 18-20 horas a 6°C (\pm 2°C). Se aspira de nuevo, y se lava con 2 ml de agua destilada. Posteriormente se mide la radioactividad en un contador gamma, y se calcula la cantidad de CA 72.4 presente encontrándola en la gráfica realizada con los tubos estándar.

PROCEDIMIENTOS ESTADISTICOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio es transversal, con estudio de casos y controles. Se realizó una hoja de recogida de datos, que se cumplimentó para cada paciente.

Para el estudio multivariante de regresión logística, se definieron las siguientes variables:

Variable dependiente:

Diagnóstico, con dos posibles valores:

1. Carcinoma, según la definición anteriormente referida (criterios diagnósticos de enfermedad).
2. No carcinoma, incluyendo los grupos diagnósticos tuberculoso, paraneumónico, empiema, trasudado, miscelánea e idiopático no tumoral.

Variables independientes:

1. Clínicas:

- 1.1. Edad, referida en años.
- 1.2. Sexo.
- 1.3. Tabaquismo, definido como el hábito de fumar al menos 1 cigarrillo al día. Se consideran las posibilidades fumador activo, exfumador (al menos un mes), y no fumador.
- 1.4. Paquetes/año, definido como el número de años que el pacientes ha sido fumador,

multiplicado por el número de paquetes que fumaba al día.

1.5. Síntomas:

1.5.1. Pérdida de peso, de más de 3 kg en las últimas semanas, sin causa conocida.

1.5.2. Dolor torácico, de nueva aparición.

2. Radiológicas:

2.1. Tamaño del derrame:

- Pequeño: Oblitera el ángulo costofrénico, pero no cubre el diafragma completo.

- Mediano: Cubre el diafragma, y hasta un tercio de la distancia entre el mediastino y la pared torácica lateral, a nivel de la región hiliar.

- Grande: Es superior al mediano.

Para su análisis se establecieron dos variables:

- Tamaño grande o mediano versus tamaño pequeño.

- Tamaño grande versus tamaño mediano o pequeño.

3. Líquido pleural:

3.1. Aspecto macroscópico, valorado en un tubo de ensayo con 10 ml de líquido pleural. Se consideraron las categorías: acuoso, seroso, serohemático, hemático, turbio y quiloso.

Para su análisis en la regresión logística se crearon dos variables:

- Hemático versus no hemático.

- Hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático.

3.2. Determinaciones bioquímicas: proteínas (g/dl), LDH (U/l), glucosa (g/l), pH, amilasa (U/l), colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), hematíes (células/mm³), y el cociente entre el líquido pleural y suero de: proteínas, LDH, glucosa, colesterol y triglicéridos.

3.3. Recuento de leucocitos, así como número de neutrófilos y linfocitos, tanto en valor absoluto, como en porcentaje.

3.4. Marcadores tumorales en líquido pleural: CEA (ng/ml), CA 15.3 (U/ml), CA 19.9 (U/ml), CA 72.4 (U/ml).

MANEJO Y ANALISIS DE LOS DATOS

Los datos fueron informatizados en su totalidad por la investigadora, revisándose la certeza de los valores extremos con posterioridad. Se utilizó como base de datos el programa "SDI".

Se empleó el paquete estadístico "SDI" para la estadística descriptiva.

El estudio de la rentabilidad diagnóstica de los marcadores, se realizó calculando las características operacionales²⁰³:

1. Sensibilidad: Probabilidad de que el test sea positivo cuando se presenta la enfermedad.
2. Especificidad: Probabilidad de que el test sea negativo cuando no se presenta la enfermedad.
3. Valor predictivo positivo: Probabilidad de padecer la enfermedad cuando el test es positivo.
4. Valor predictivo negativo: Probabilidad de no padecer la enfermedad cuando el test es negativo.
5. Exactitud: Número de pacientes correctamente clasificados por la prueba, en relación al total de pacientes.

Se estudiaron dichas características operacionales realizando curvas que relacionan la sensibilidad y la tasa de falsos positivos (COR)²⁰³. La determinación del punto de corte se realizó seleccionando aquél que presentaba mayor exactitud. Si se obtenía la misma exactitud con varios puntos de corte, se seleccionó el de mayor especificidad. El área bajo las curvas COR y la comparación entre las áreas de las diferentes curvas se calculó con el programa informático "ROC Curver Analyzer"^{204,205}.

La comparación de la sensibilidades de la citología y los marcadores, se realizó mediante la aplicación de Chi-cuadrado, con corrección de Yates si se precisaba.

Se seleccionaron las variables para su introducción en la fórmula de regresión logística, midiendo

la fuerza de su asociación con la variable dependiente. El procedimiento utilizado para medir esta asociación fue el odds ratio (programa informático "Two by Two Table Analysis"), a diferentes niveles de cada variable. Solo se consideraron para la realización del análisis multivariante, aquellas que ofrecían mejores valores de odds ratio, y su intervalo de confianza, existiendo significación estadística, ($p < 0.05$), en relación con el diagnóstico de neoplasia, al aplicar el test de Chi-cuadrado. No se desechó ninguna de las variables clínicamente relevantes.

Las variables "tamaño del derrame" y "aspecto macroscópico del líquido pleural", se valoraron en cada paciente, por dos observadores independientes, médicos neumólogos o en formación, de dicha especialidad, pertenecientes al "Grupo de estudio del derrame pleural", del Servicio de Neumología del Hospital 12 de Octubre. El análisis de los datos pareados se realizó mediante el test de McNemar, utilizando el programa informático "Two by Two Table Analysis"^{206,207}.

Para el cálculo de la regresión logística, se utilizó el programa SAS (Statistical Analysis System, Cary, USA). Se utilizó el método paso a paso (stepwise), probando con diferentes variables, y dicotomizando o transformando en cuantitativas aquellas en

las que se conseguía mayor capacidad de predicción al realizarlo²⁰⁸⁻²¹⁰.

Se han probado diversos niveles de significación de entrada y de salida de variables (0.05-0.2). No se ha seleccionado ninguna variable obligada al comienzo del análisis.

Al terminar el análisis, debido a que ninguna de las covariables restantes presentan un nivel de significación inferior al referido, el programa muestra los siguientes datos para cada covariable seleccionada²⁰⁸:

- Valor de los coeficientes b.
- Error estándar de dichos coeficientes.
- Chi-cuadrado de Wald. Es un método para estudiar la importancia de una variable en el modelo. Es el resultado de elevar al cuadrado la W del índice de Wald, que es igual a: $b/\text{error estándar de } b$. El índice de Wald sigue una distribución normal.
- El valor de Chi-cuadrado de Wald, se compara con el Chi-cuadrado de la tabla con un grado de libertad, y se muestra el resultado: $Pr > \text{Chi-cuadrado}$.
- Coeficiente estandarizado de las variables. Puede utilizarse para comparar la magnitud relativa de las variables.
- Odds ratio de cada covariable, con los intervalos de confianza al 95%.

- Estudio de la capacidad predictiva del modelo. Se muestran medidas de asociación entre las respuestas observadas y las predichas por el modelo, como la Tau-a de Kendall, la D de Sommers o la Gamma de Goodman-Kruskal.

Además se calcula el valor de Chi-cuadrado residual de Pearson. Cuando $p < 0.05$, se demuestra el desajuste global del modelo, siendo mayor este ajuste cuando la p es superior.

Posteriormente el programa proporciona una tabla que asocia la sensibilidad y especificidad ofrecida por el modelo, para distintos niveles de probabilidad, con la que es posible construir una curva COR.

R E S U L T A D O S

Entre el 1 de diciembre de 1991, y el 31 de diciembre de 1993, se evaluaron por un médico neumólogo del Area 11, 274 pacientes con derrame pleural, en los que se realizó una toracocentesis diagnóstica.

De ellos, en 67 se encontraban presentes criterios de exclusión:

1. En 5 pacientes se hallaron características macroscópicas de empiema en el líquido pleural.
2. 41 pacientes no pudieron ser incluidos en ninguno de los grupos diagnósticos establecidos:
 - 2.1. 25 pacientes presentaban un derrame pleural paratumoral.
 - 2.2. 12 pacientes fallecieron sin ser encontrada la causa del derrame pleural, y no fue practicada la necropsia.
 - 2.3. 3 pacientes han sido perdidos en el seguimiento, por negarse a continuar el estudio.
 - 2.4. 1 paciente presentó derrame pleural persistente durante 2 años, sin determinarse la causa del mismo.
3. En 21 pacientes no se determinaron marcadores tumorales en el líquido pleural:
 - 3.1. En 13 de ellos, por la imposibilidad de obtención de suficiente líquido en la toracocentesis.
 - 3.2. En 4, por errores en el manejo de la muestra.
 - 3.3. En 4, por falta de cumplimentación del protocolo de estudio.

La muestra de nuestro estudio, queda por tanto constituida por 207 pacientes, que han cumplido todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

CARACTERISTICAS DE LA MUESTRA

De los 207 pacientes, 139 eran varones y 68 mujeres, con una edad media de 53.8 años (rango 15-90 años).

El diagnóstico de la etiología de los derrames tras el estudio, se encuentra en la tabla VIII. Aquellos derrames empíemas por el criterio del hallazgo de gérmenes bacterianos en el líquido pleural, han sido incluidos dentro del grupo paraneumónico para su análisis.

El diagnóstico tumoral se realizó mediante los siguientes métodos:

| | |
|-------------------------------------|--------------|
| Citología | 25 pacientes |
| Histología | 40 pacientes |
| Biopsia pleural transparietal | 33 pacientes |
| Toracoscopia | 3 pacientes |
| Toracotomía | 3 pacientes |
| Necropsia | 1 paciente |

| | |
|---|----|
| Tumores | 65 |
| Carcinoma broncogénico | 21 |
| Mesotelioma | 10 |
| Carcinoma de mama | 4 |
| Carcinoma de ovario | 2 |
| Linfoma no Hodgkin | 2 |
| Carcinoma colorrectal | 2 |
| Carcinoma de páncreas | 2 |
| Carcinoma de estómago | 1 |
| Hipernefroma | 1 |
| Carcinoma de vejiga | 1 |
| Melanoma | 1 |
| Carcinoma de laringe | 1 |
| Origen desconocido | 17 |
| Tuberculosis | 48 |
| Paraneumónico | 24 |
| Trasudado | 26 |
| Miscelánea | 14 |
| Tromboembolismo pulmonar | 3 |
| Artritis reumatoide | 2 |
| Postquirúrgico | 2 |
| Lupus eritematoso diseminado | 1 |
| Granulomatosis de Wegener | 1 |
| Quilotórax de etiología desconocida | 1 |
| Pseudoquilotórax | 1 |
| Colecistitis | 1 |
| Síndrome de hiperestimulación ovárica | 1 |
| Angioma | 1 |
| Idiopático no tumoral | 30 |

Tabla VIII. Etiología de los derrames pleurales.

Algunos pacientes referidos en el grupo de diagnóstico histológico, presentaban también positividad de la citología pleural. Se han incluido dentro del grupo histológico, ya que éste presenta una mayor rentabilidad para la filiación de la estirpe neoplásica.

En la figura 1 quedan reflejados los distintos diagnósticos en relación al sexo de los pacientes. No se observaron diferencias significativas en la frecuencia del diagnóstico maligno con respecto al sexo.

En la figura 2 están representados los diagnósticos obtenidos en distintos intervalos de edad. El diagnóstico tumoral aumenta en frecuencia al incrementarse la edad, llegando a ser el de mayor prevalencia a partir de los 50 años. En los pacientes jóvenes, el diagnóstico más frecuente es la tuberculosis pleural, que disminuye en edades avanzadas. Los derrames pleurales trasudados fueron más frecuentes en las edades avanzadas, lo que está en relación principalmente con la presencia de insuficiencia cardíaca.

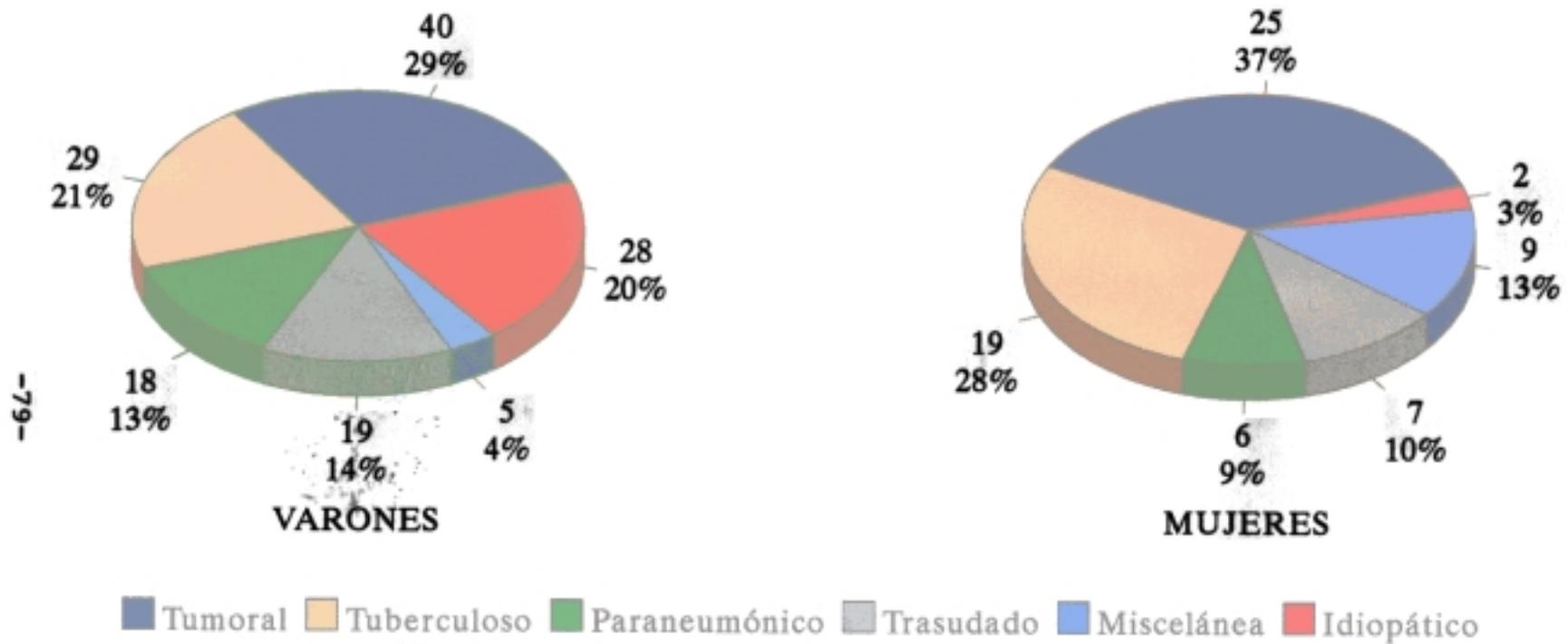
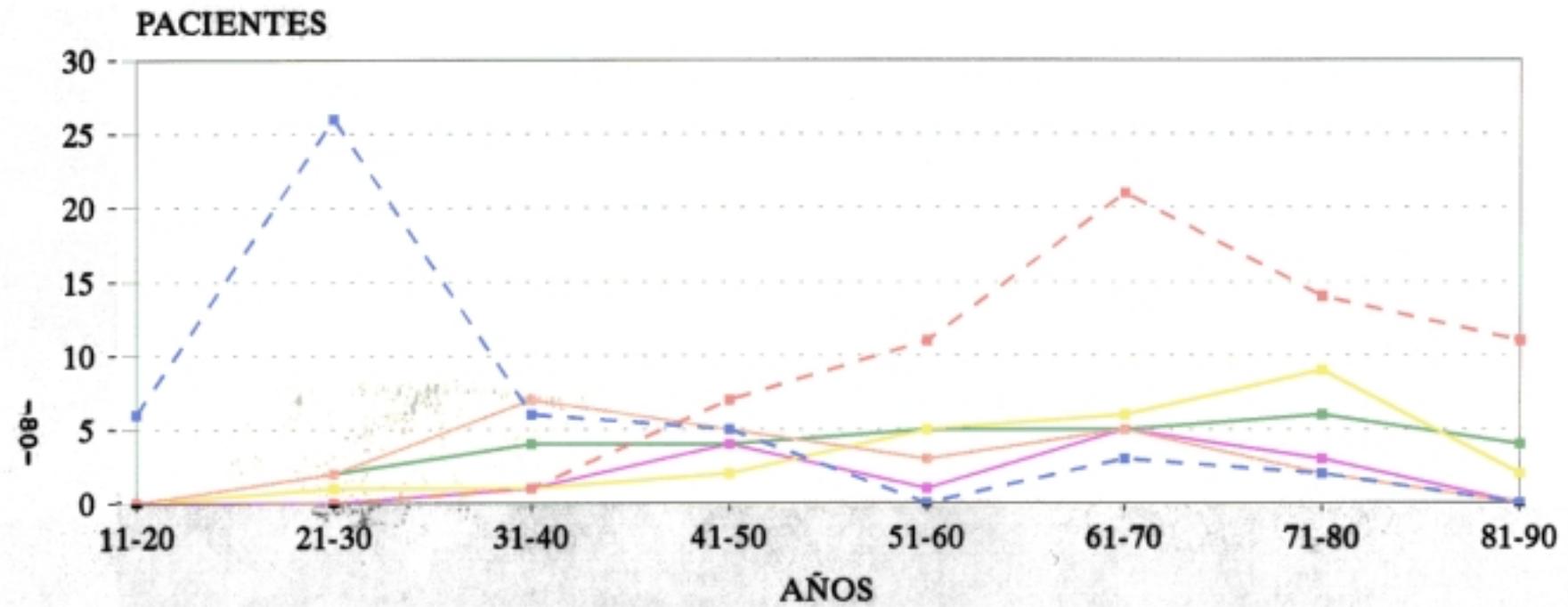


Figura Diagnóstico de los pacientes en relación con el sexo.



■ Tumoral ■ Tuberculoso ■ Paraneumónico ■ Trasudado ■ Miscelánea ■ Idiopático

Figura 2. Distribución de las etiologías del derrame pleural en relación con la edad de los pacientes.

RENTABILIDAD DIAGNOSTICA DE LOS MARCADORES

Los valores de los marcadores obtenidos para cada paciente, agrupados según los diagnósticos en los que se encuentran incluidos, se han dibujado en las figuras 3-6.

Ninguna de las distribuciones de los marcadores se ajustó a la distribución normal.

Se han construido curvas COR, relacionando la tasa de falsos negativos (sensibilidad), con la tasa de falsos positivos (1-especificidad), para cada uno de los marcadores. Estas curvas, se muestran representadas en las figuras 7-10.

Se ha calculado el área situada debajo de cada una de las curvas COR, y los resultados de las mismas, se muestran a continuación:

| | Area | Desviación estándar |
|---------|------|---------------------|
| CEA | 0.77 | 0.04 |
| CA 15.3 | 0.74 | 0.04 |
| CA 19.9 | 0.63 | 0.04 |
| CA 72.4 | 0.79 | 0.04 |

No se han encontrado diferencias significativas entre el área bajo la curva del CEA y bajo la del CA 15.3 ($p=0.29$); bajo la del CEA y bajo la del CA 72.4 ($p=0.4$); o entre la del CA 15.3 y CA 72.4 ($p=0.21$).

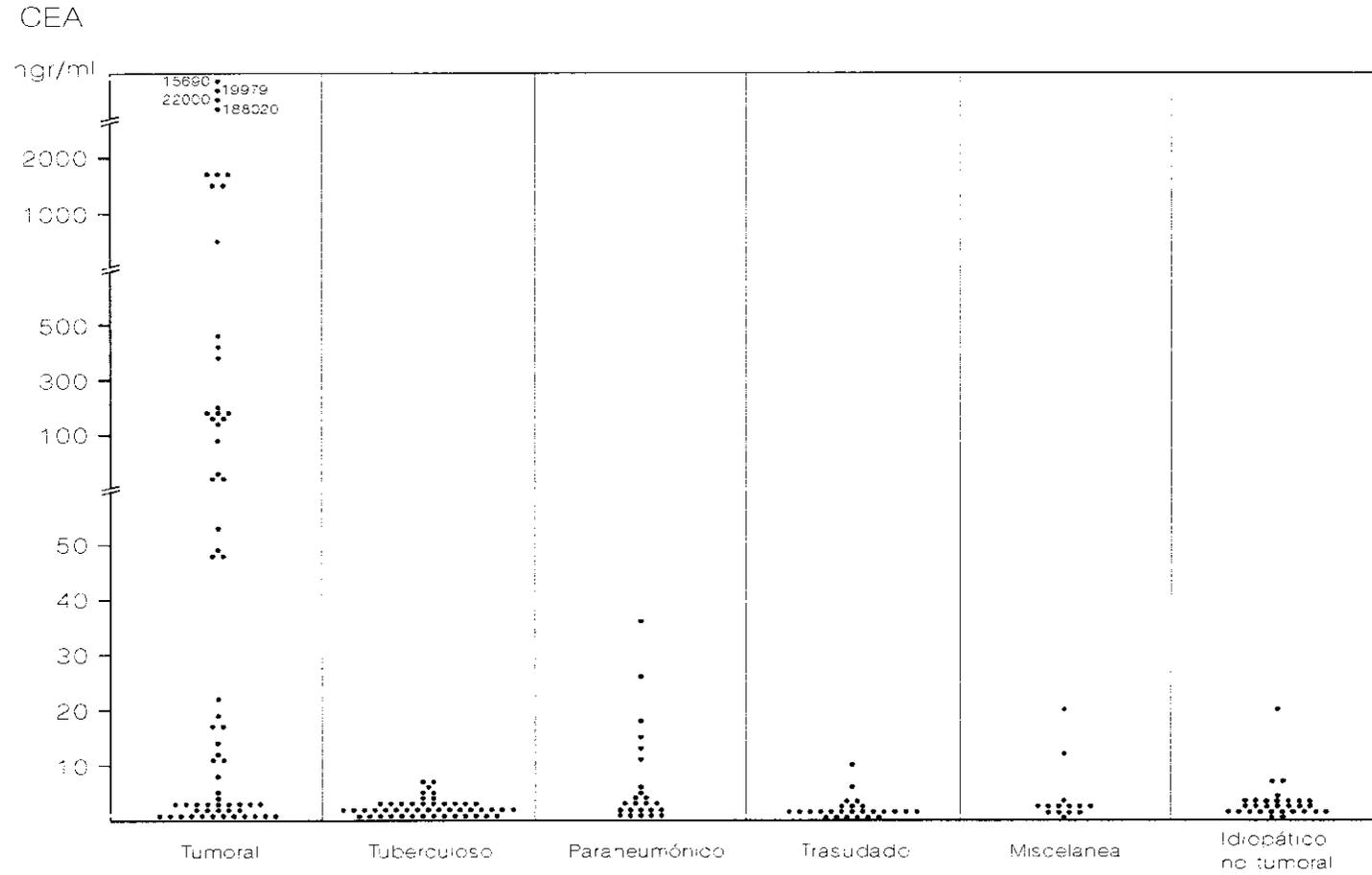


Figura 3. Valores individuales de CEA, según los diferentes grupos diagnósticos.

CA 15.3

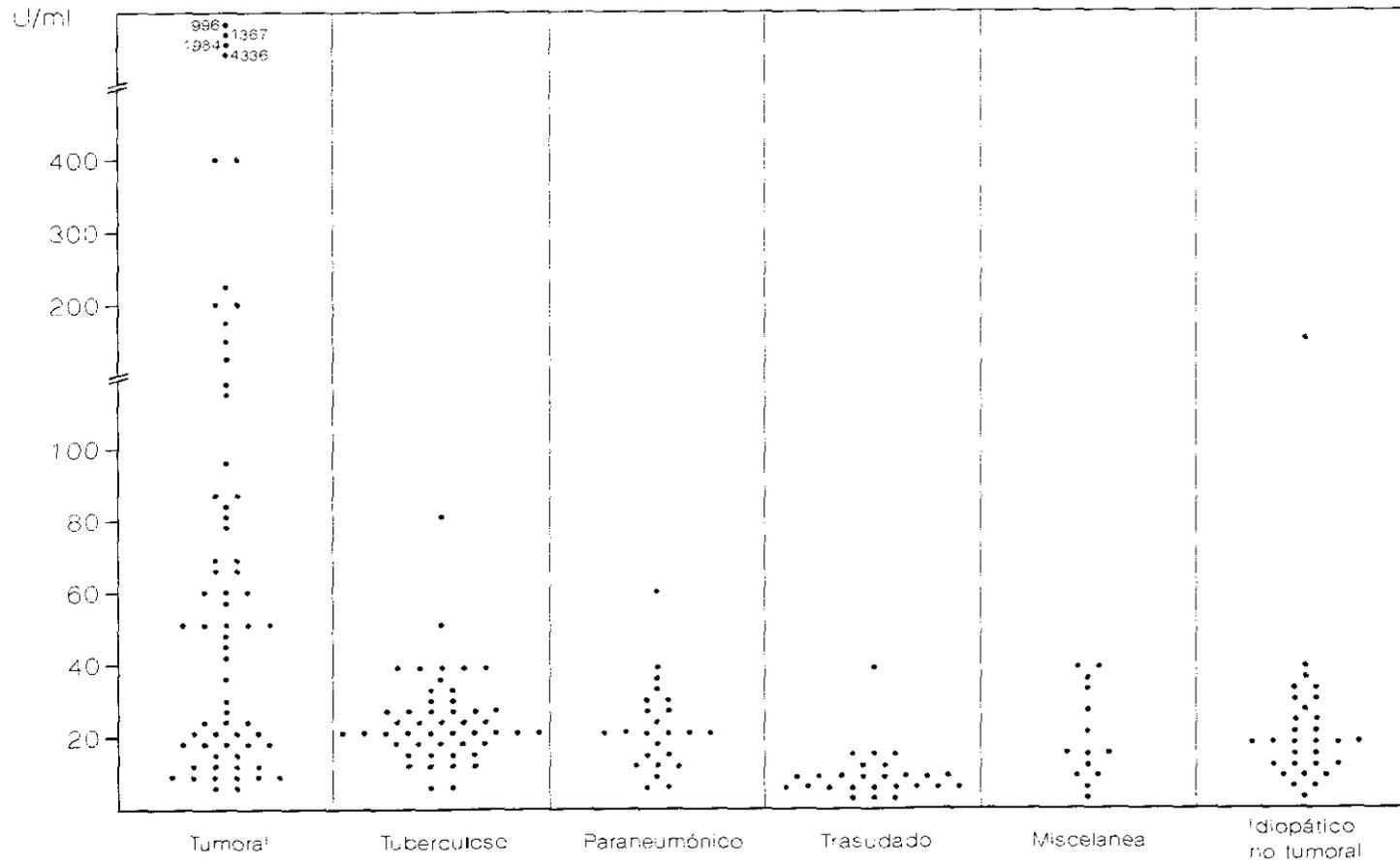


Figura 4. Valores individuales de CA 15.3, según los diferentes grupos diagnósticos.

CA 19.9

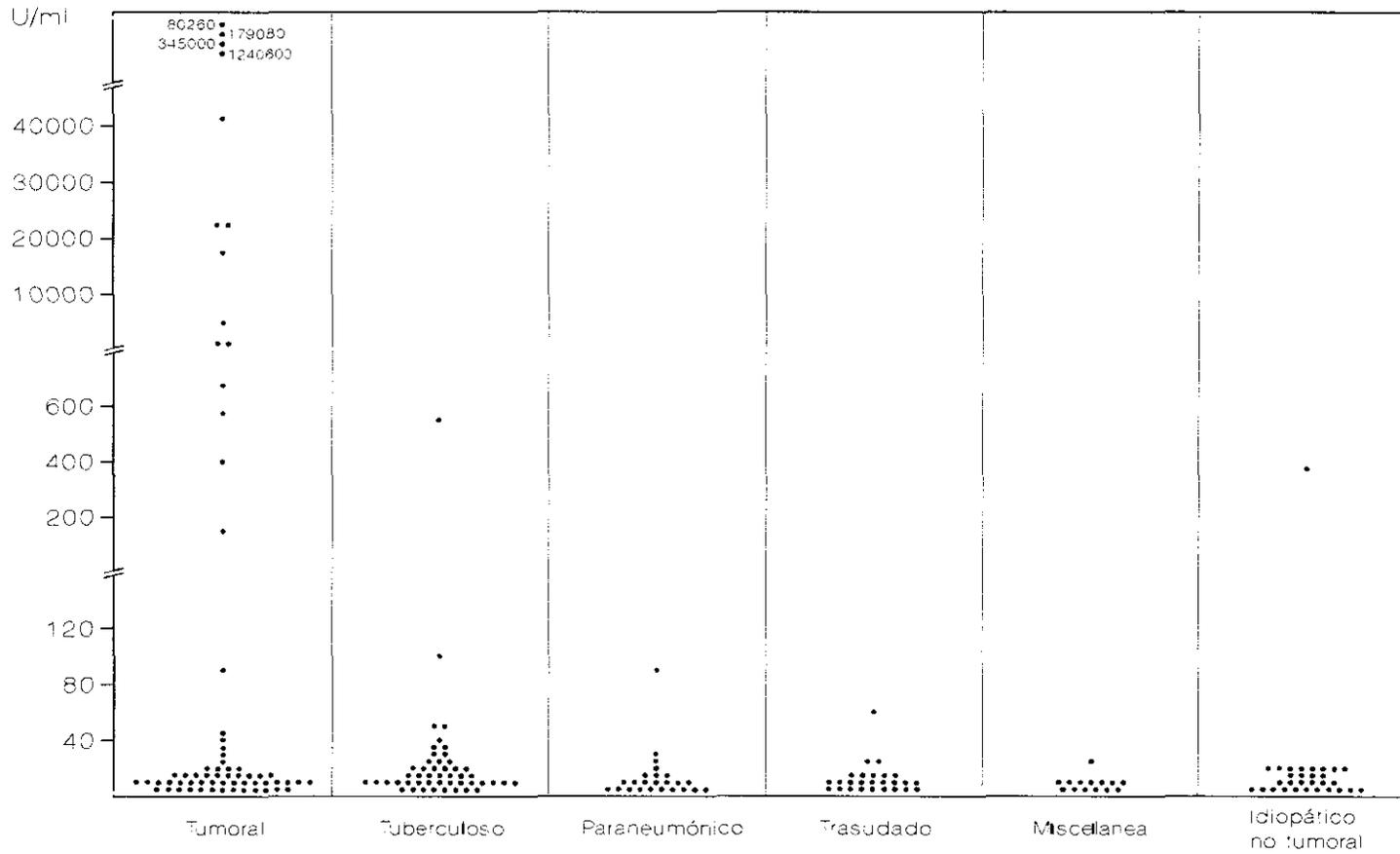


Figura 5. Valores individuales de CA 19.9, según los diferentes grupos diagnósticos.

CA 72.4

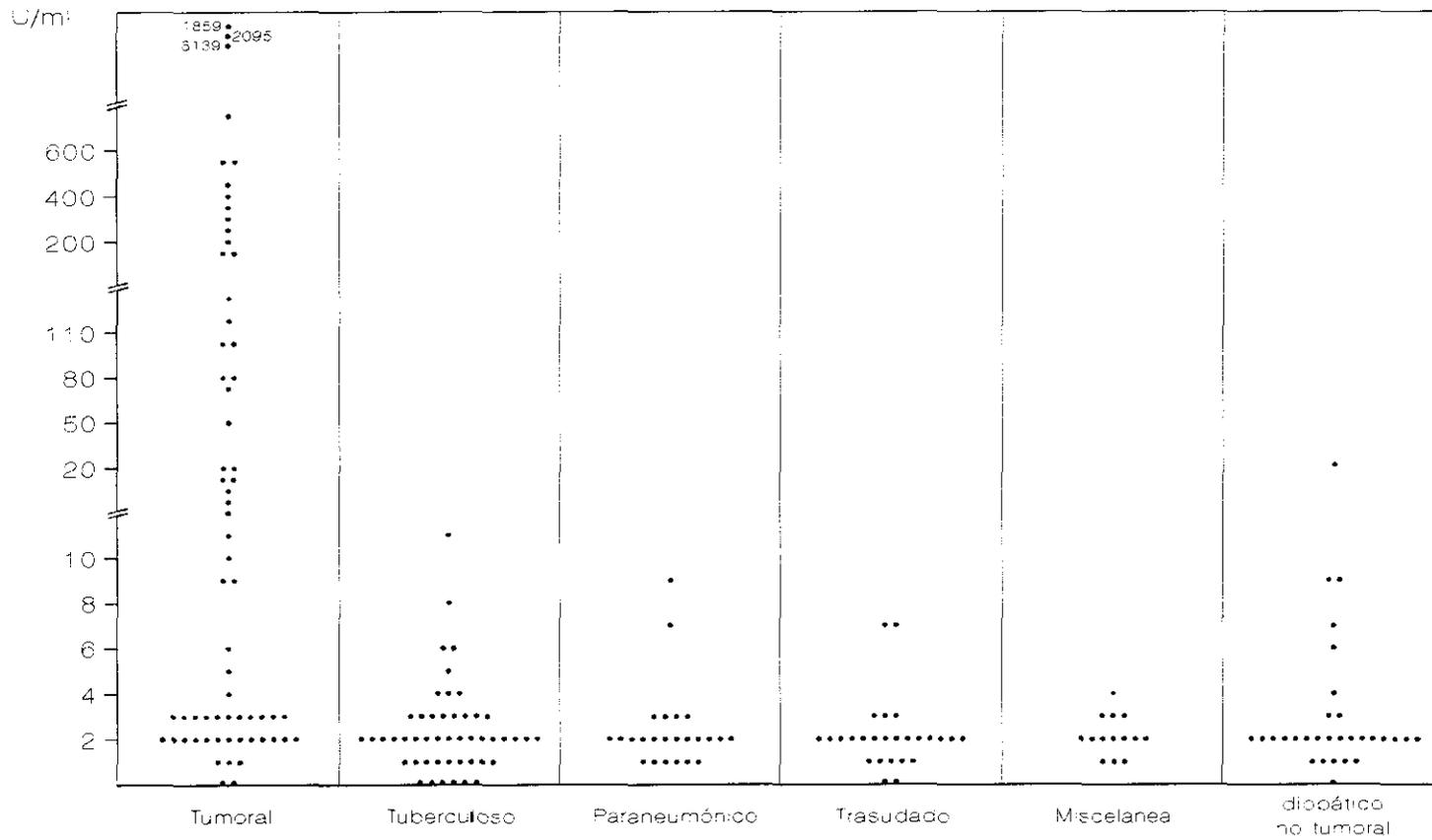


Figura 6. Valores individuales de CA 72.4, según los diferentes grupos diagnósticos.

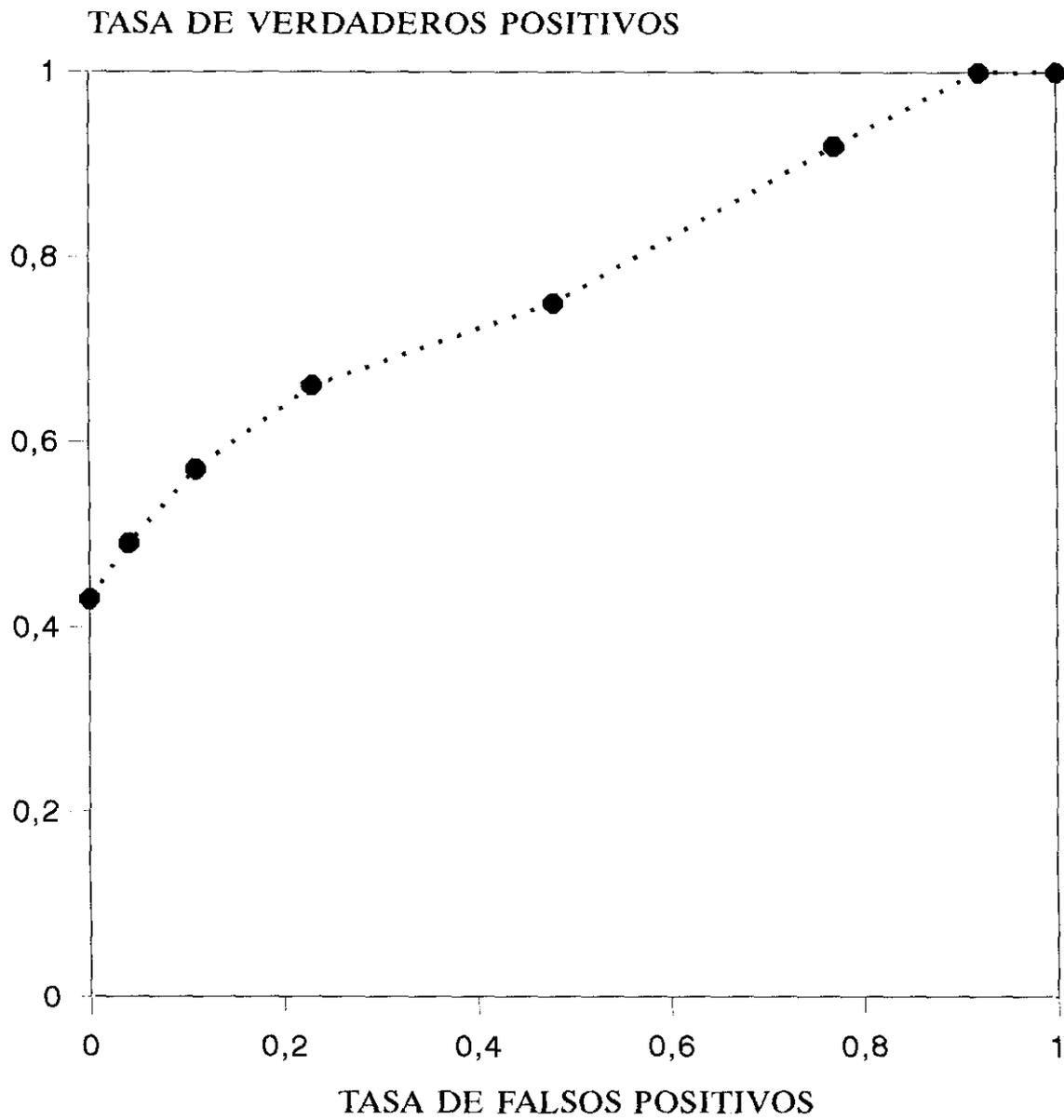


Figura 7. Curva COR para el CEA.

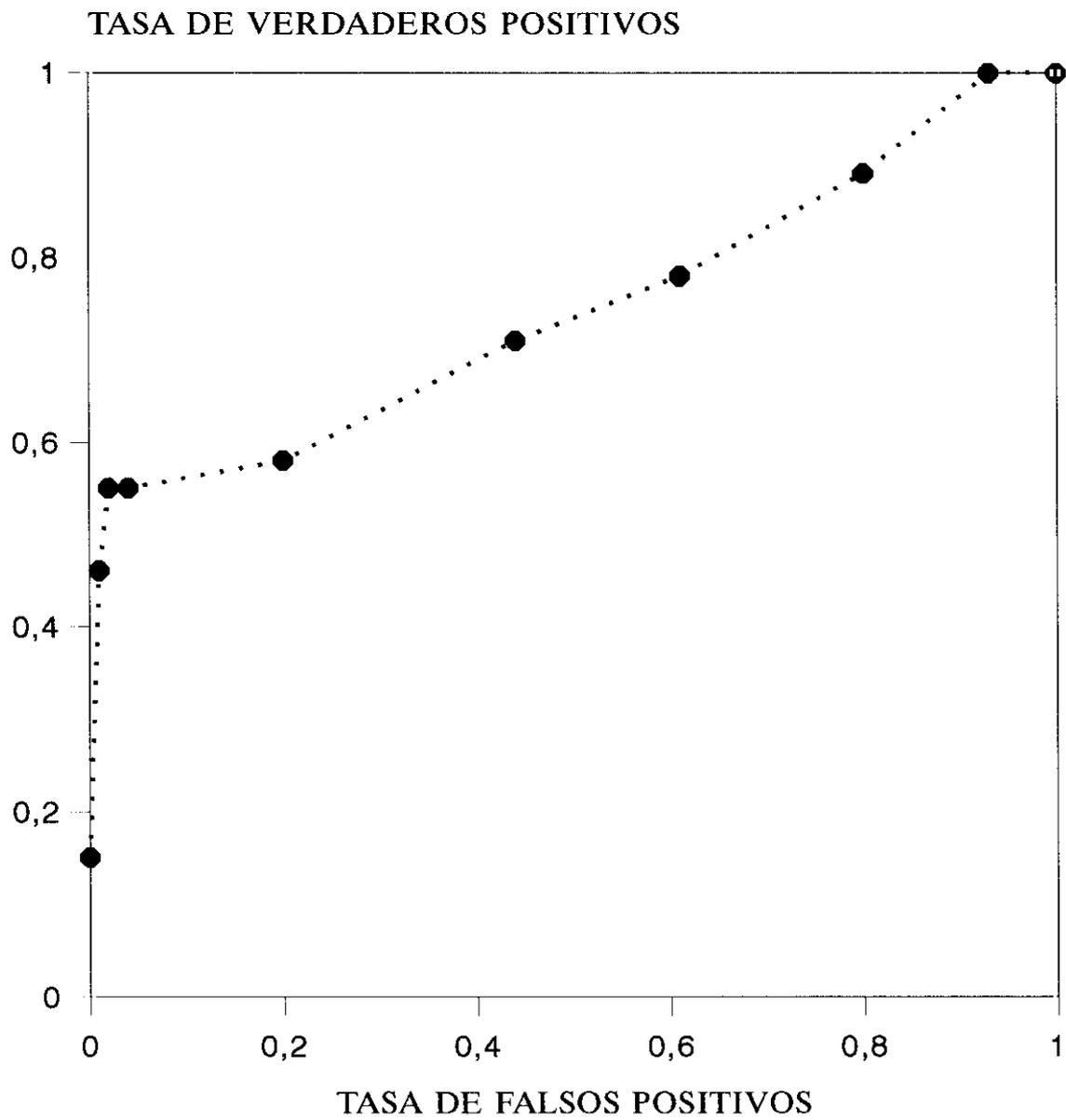


Figura 8. Curva COR para el CA 15.3.

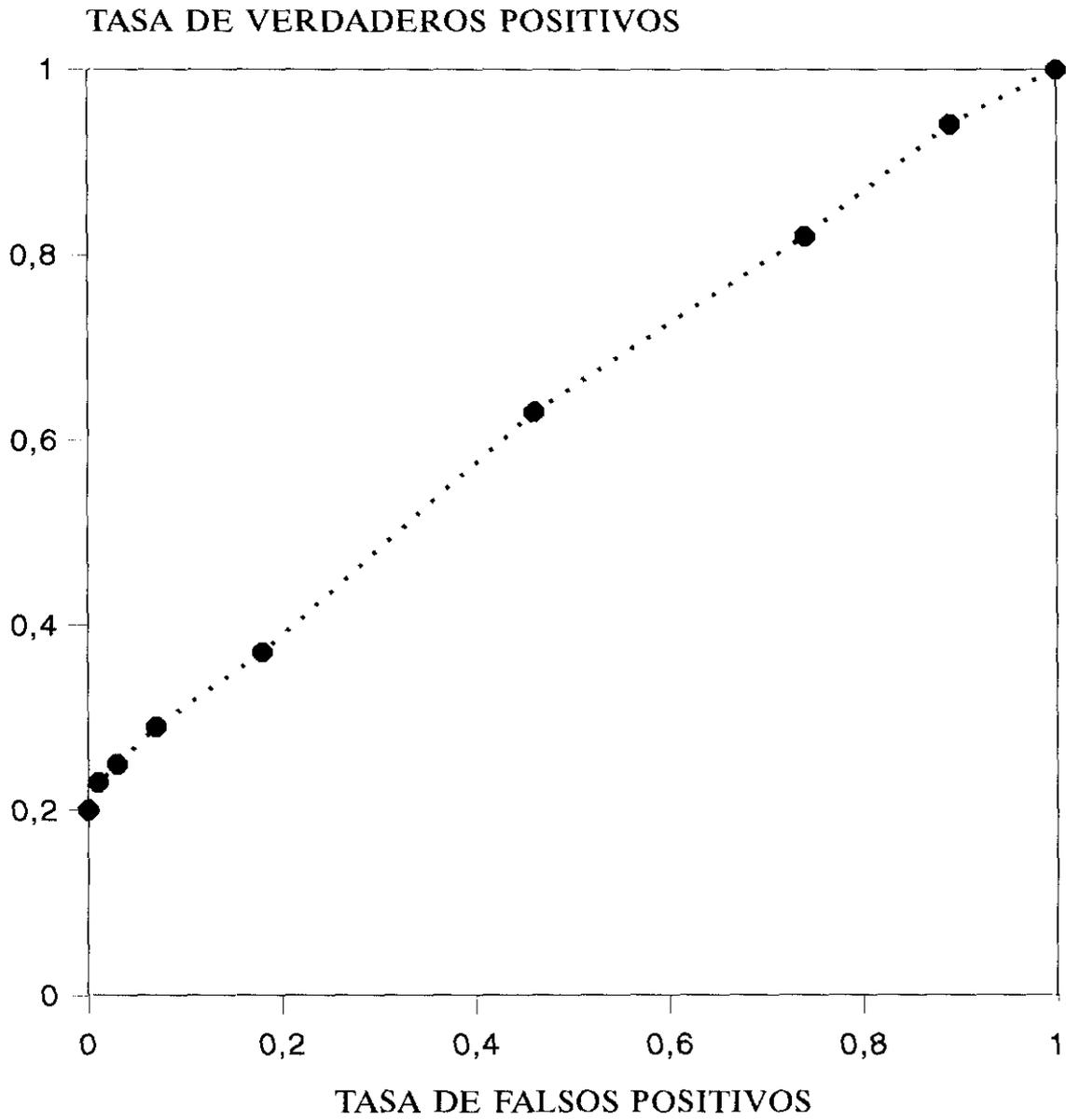


Figura 9. Curva COR para el CA 19.9.

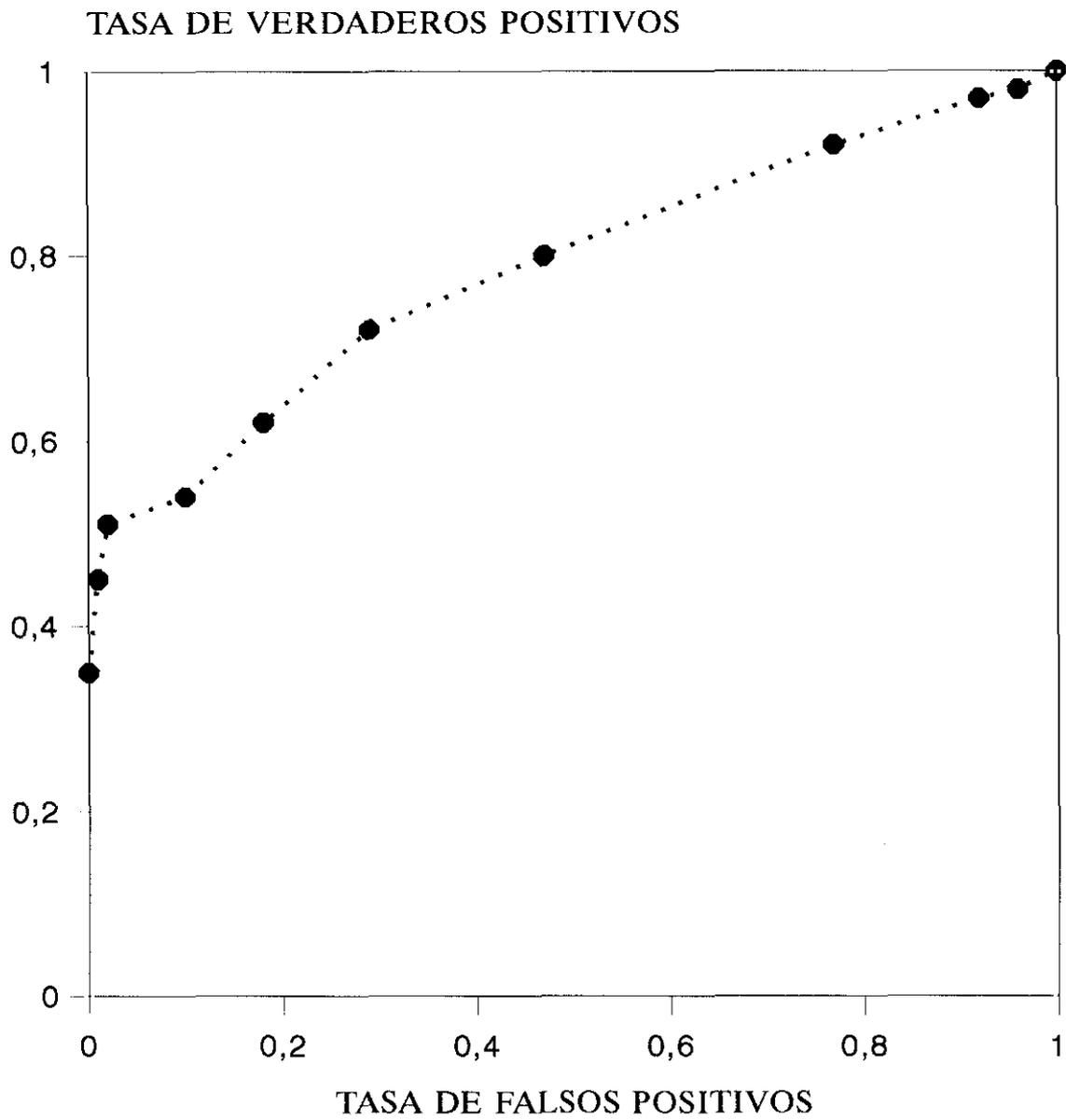


Figura 10. Curva COR para el CA 72.4.

Sin embargo, la diferencia resultó significativa entre la curva del CEA y el CA 19.9 ($p=0.009$), la del CA 15.3 y el CA 19.9 ($p=0.04$), o la del CA 72.4 y el CA 19.9 ($p=0.004$).

Teniendo en cuenta la curva COR, se ha seleccionado el punto de corte más idóneo para cada marcador. Las características operacionales de cada test, para dicho punto de corte, y considerando la prevalencia encontrada en nuestra serie, 0.31, se encuentran en la tabla IX.

El punto de corte del CEA se ha establecido en 40 ng/ml para conseguir la máxima exactitud, y en dicho punto de corte, la especificidad es de 1. Sin embargo, en algunas situaciones, sería útil situar dicho punto en 15 ng/ml. En ese caso, la sensibilidad sería de 0.49, y la especificidad 0.98. Quedarían por encima del valor referido, 5 pacientes con derrame pleural no tumoral (3 paraneumónicos, un derrame asociado a artritis reumatoide y un derrame hemotórax no tumoral, en el que se realizó toracotomía con decorticación).

Los falsos positivos del CA 15.3 corresponden a 2 pacientes con tuberculosis pleural, (uno de los cuales había recibido un trasplante hepático con anterioridad), un paciente con derrame pleural paraneumónico, y otro paciente, en el que a pesar de realizarse necropsia, no se encontró ninguna causa que justificara el derrame pleural.

| | CEA | CA 15.3 | CA 19.9 | CA 72.4 |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Punto de corte | 40 ng/ml | 42 U/ml | 580 U/ml | 8.9 U/ml |
| Sensibilidad | 0.43 (0.31-0.56) | 0.55 (0.43-0.68) | 0.20 (0.11-0.32) | 0.51 (0.38-0.63) |
| Especificidad | 1 (0.98-1) | 0.97 (0.93-0.99) | 1 (0.98-1) | 0.98 (0.94-1) |
| V.P. positivo | 1 (0.88-1) | 0.90 (0.76-0.97) | 1 (0.98-1) | 0.92 (0.78-0.98) |
| V.P. negativo | 0.79 (0.73-0.85) | 0.83 (0.76-0.88) | 0.73 (0.66-0.79) | 0.81 (0.75-0.87) |
| Exactitud | 0.82 (0.76-0.87) | 0.84 (0.78-0.89) | 0.75 (0.68-0.81) | 0.83 (0.77-0.88) |

Tabla IX. Características operacionales de los marcadores, en los puntos de corte seleccionados. V.P.: Valor predictivo. Entre paréntesis, se encuentra el intervalo de confianza al 95%.

Los líquidos pleurales que resultaron falsos positivos para el CA 72.4, pertenecían a un paciente con tuberculosis pleural, y dos pacientes en los que no se consiguió filiar la causa del derrame, y cuyo seguimiento posterior, sin recurrencia del derrame pleural ni aparición de sintomatología, descartó la etiología maligna.

Se han estudiado las diferentes combinaciones de los marcadores, con el punto de corte antes referido, siendo la que consigue mayor exactitud, aquella que considera positividad cuando el CEA, o el CA 15.3, o el CA 72.4 se encuentran por encima del punto de corte. Las características operacionales obtenidas fueron: (Entre paréntesis intervalo de confianza al 95%).

| | CEA o CA 15.3 o CA 72.4 |
|---------------------------|-------------------------|
| Sensibilidad | 0.78 (0.67-0.88) |
| Especificidad | 0.95 (0.90-0.98) |
| Valor predictivo positivo | 0.88 (0.77-0.95) |
| Valor predictivo negativo | 0.91 (0.85-0.95) |
| Exactitud | 0.90 (0.85-0.94) |

La exactitud de la combinación de los marcadores fue significativamente mejor que la de cada uno de ellos aplicados individualmente (CEA $p < 0.05$, CA 15.3 $p < 0.05$, CA 19.9 $p < 0.001$, Ca 72.4 $p < 0.05$).

COMPARACION DE LOS MARCADORES CON LA CITOLOGIA

Por otra parte, si comparamos la sensibilidad obtenida por la citología en el líquido pleural, con respecto a la sensibilidad que se obtiene realizando el estudio citológico y los tres marcadores referidos, con los puntos de corte anteriormente seleccionados, los resultados son:

| | |
|--|------|
| Sensibilidad citología: | 0.43 |
| Sensibilidad citología + CEA + CA 15.3 + CA 72.4: | 0.86 |

Estos datos indican que añadiendo la medida de la concentración de los tres marcadores al análisis citológico, se obtiene una mejoría significativa de la sensibilidad ($p < 0.001$).

ANALISIS MULTIVARIANTE

Se consideraron las variables clínicas, radiológicas, y del líquido pleural anteriormente referidas. Se realizó un estudio de la fuerza de la asociación de cada variable, con la variable dependiente, seleccionando diferentes puntos de corte para cada variable. Los mejores odds ratios conseguidos para cada una de las variables, se muestran en la tabla X.

Tras el estudio de la relación de dichas variables con el diagnóstico derrame pleural tumoral, fueron

| VARIABLES | ODDS RATIO |
|--|-----------------------|
| Edad (PC: >40 años) | 42.16 (7.16-248.36) |
| Sexo (mujer versus varón) | 1.42 (0.77-2.61) |
| Tabaquismo (fumador o exfumador versus no fumador) | 0.89 (0.49-1.62) |
| Paquetes/año (PC: >50 paquetes/año) | 3.94 (1.92-8.10) |
| Pérdida de peso (sí versus no) | 2.70 (1.48-4.93) |
| Dolor torácico (sí versus no) | 0.47 (0.25-0.86) |
| Tamaño | |
| grande o mediano versus pequeño | 3.85 (1.83-8.09) |
| grande versus mediano o pequeño | 4.16 (2.20-7.87) |
| Aspecto | |
| hemático versus no hemático | 5.63 (1.52-20.7) |
| hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático | 3.08 (1.65-5.75) |
| Proteínas líquido pleural (PC: >6 g/dl) | 1.81 (0.51-6.45) |
| LDH líquido pleural (PC: >1000 U/l) | 3.89 (1.48-10.25) |
| Glucosa líquido pleural (PC: <20 g/l) | 2.31 (0.86-6.24) |
| pH líquido pleural (PC: <7.2) | 1.79 (0.80-4.05) |
| Amilasa líquido pleural (PC: >240 U/L) | 3.81 (0.97-14.92) |
| Colesterol líquido pleural (PC: >60 mg/dl) | 2.45 (1.15-5.20) |
| Triglicéridos líquido pleural (PC: >110 mg/dl) | 1.03 (0.27-3.89) |
| Hematíes líquido pleural (PC: >100000/mm ³) | 3.33 (1.35-8.21) |
| Proteínas líquido pleural/suero (PC: >0.8) | 2.38 (0.92-6.13) |
| LDH líquido pleural/suero (PC: >6.5) | 2.09 (0.82-5.29) |
| Glucosa líquido pleural/suero (PC: <1) | 1.49 (0.82-2.71) |
| Colesterol líquido pleural/suero (PC: <0.5) | 1.86 (1.00-3.45) |
| Triglicéridos líquido pleural/suero (PC: <0.5) | 1.62 (0.70-3.78) |
| Recuento leucocitos totales líquido pleural (PC: <5000/mm ³) | 1.46 (0.63-3.39) |
| Número de polimorfonucleares (PC: >2000/mm ³) | 1.22 (0.54-2.78) |
| Número de linfocitos (PC: <2000/mm ³) | 1.60 (0.78-3.29) |
| Porcentaje de polimorfonucleares (PC: <70%) | 1.22 (0.44-3.45) |
| Porcentaje de linfocitos (PC: <80%) | 1.64 (0.87-3.10) |
| CEA líquido pleural (PC: >40 ng/ml) | 214.92(21.37-2161.45) |
| CA 15.3 líquido pleural (PC: >151 U/ml) | 51.63 (5.06-526.96) |
| CA 19.9 líquido pleural (PC: >580 U/ml) | 71.00 (7.01-719.00) |
| CA 72.4 líquido pleural (PC: >33 U/ml) | 145.30(14.45-1460.47) |

Tabla X. Mejores odds ratio de las diferentes variables. Entre paréntesis intervalo de confianza al 95%.
PC: Punto de corte.

seleccionadas para formar parte de la fórmula de predicción, las que mejor se correlacionaron con dicho diagnóstico. Las variables han resultado las siguientes:

1. Edad, cuantitativa.
2. Paquetes/año, cuantitativa.
3. Pérdida de peso, cualitativa dicotómica:
 - 1: si
 - 0: no
4. Grande versus mediano o pequeño, cualitativa dicotómica:
 - 1: grande
 - 0: mediano o pequeño
5. Grande o mediano versus pequeño, cualitativa dicotómica:
 - 1: grande o mediano
 - 0: pequeño
6. Aspecto hemático versus no hemático, cualitativa dicotómica:
 - 1: hemático
 - 0: acuoso, seroso, serohemático, turbio o quiloso
7. Aspecto hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático, cualitativa dicotómica:
 - 1: hemático o serohemático
 - 0: acuoso, seroso, turbio o quiloso.
8. Concentración de LDH en el líquido pleural. Cuantitativa.
9. Concentración de glucosa en el líquido pleural. Cuantitativa.

10. Concentración de amilasa en el líquido pleural. Cuantitativa.
11. Concentración de colesterol en el líquido pleural. Cuantitativa.
12. Número de hematíes en el líquido pleural. Cuantitativa.
13. Relación entre la concentración de proteínas en el líquido pleural y en el suero. Cuantitativa.
14. Relación entre la concentración de LDH en el líquido pleural y en el suero. Cuantitativa.
15. Concentración de CEA en el líquido pleural. Cuantitativa.
16. Concentración de CA 15.3 en el líquido pleural. Cuantitativa.
17. Concentración de CA 19.9 en el líquido pleural. Cuantitativa.
18. Concentración de CA 72.4 en el líquido pleural. Cuantitativa.

Se realizó un análisis de los datos pareados para las variables:

1. Aspecto del líquido pleural: hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático ($p=0.45$); y hemático versus no hemático ($p=0.61$)
2. Tamaño del derrame: grande o mediano versus pequeño ($p=1$); y grande versus mediano o pequeño ($p=1$).

Se construyeron diversos modelos predictivos de malignidad, modificando las variables. El modelo con

el que se ha conseguido mejor nivel de predicción, es aquél que incluía las siguientes variables:

1. Edad. Cuantitativa, con modificaciones de una unidad en esta variable cada 5 años: EDAD.
2. Tamaño grande o mediano versus pequeño, cualitativa dicotómica: GMVSP.
1: grande o mediano
0: pequeño
3. Hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático. Cualitativa dicotómica: H-S.
1: hemático o serohemático
0: no hemático ni serohemático
4. Concentración de CEA en el líquido pleural, cualitativa dicotómica: CEA.
1: ≥ 15 ng/ml
0: < 15 ng/ml
5. Concentración de CA 15.3 en el líquido pleural, cualitativa dicotómica: CA 15.3.
1: ≥ 42 U/ml
0: < 42 U/ml
6. Concentración de CA 72.4 en el líquido pleural, cualitativa dicotómica: CA 72.4.
1: ≥ 8.9 U/ml
0: < 8.9 U/ml

En este análisis fueron excluidos 28 pacientes por falta de alguno de los datos.

El resultado final del modelo, con un nivel de significación para entrada en el mismo de 0.1, se expresa en la tabla XI.

De esta forma, la fórmula predictiva sería:

$$\text{Log} \frac{P}{1 - P} = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6$$

Donde:

| | |
|-----------------|-------------------------|
| $b_0 = -8.8100$ | $x_1 = \text{EDAD}$ |
| $b_1 = 0.2264$ | $x_2 = \text{GMVSP}$ |
| $b_2 = 1.8277$ | $x_3 = \text{H-S}$ |
| $b_3 = 1.6135$ | $x_4 = \text{CEA}$ |
| $b_4 = 3.0927$ | $x_5 = \text{CA } 15.3$ |
| $b_5 = 4.0353$ | $x_6 = \text{CA } 72.4$ |
| $b_6 = 2.7637$ | |

Por tanto, la probabilidad de presentar un derrame pleural tumoral será:

$$P = \frac{e^{b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6}}{1 + e^{b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_3x_3 + b_4x_4 + b_5x_5 + b_6x_6}}$$

En la tabla XII se encuentran reflejadas la sensibilidad y especificidad del modelo para diferentes niveles de probabilidad. La curva COR obtenida para los diferentes valores de probabilidad, se muestra en la figura 11.

Análisis de estimadores de máxima verosimilitud

| Variable | GL | Coficiente | Error Estándar | Chi-cuadrado de Wald | Pr > Chi-Square | Coficiente Estandarizado |
|--------------|----|------------|----------------|----------------------|-----------------|--------------------------|
| INTERSECCION | 1 | -8.8100 | 1.9565 | 20.2772 | 0.0001 | . |
| EDAD | 1 | 0.2264 | 0.0862 | 6.8998 | 0.0086 | 0.500590 |
| GMVSP | 1 | 1.8277 | 0.7702 | 5.6313 | 0.0176 | 0.468511 |
| H-S | 1 | 1.6135 | 0.6234 | 6.6995 | 0.0096 | 0.422817 |
| CEA | 1 | 3.0927 | 0.9111 | 11.5234 | 0.0007 | 0.655167 |
| CA 15.3 | 1 | 4.0353 | 0.8961 | 20.2761 | 0.0001 | 0.894262 |
| CA 72.4 | 1 | 2.7637 | 0.9913 | 7.7722 | 0.0053 | 0.578205 |

GL: Grados de libertad

| Variable | Odds Ratio | Intervalo de confianza odds ratio al 95% | |
|--------------|------------|--|----------|
| | | Inferior | Superior |
| INTERSECCION | 0.000 | 0.000 | 0.007 |
| EDAD | 1.254 | 1.059 | 1.485 |
| GMVSP | 6.219 | 1.375 | 28.141 |
| H-S | 5.020 | 1.480 | 17.036 |
| CEA | 22.038 | 3.695 | 131.423 |
| CA 15.3 | 56.558 | 9.765 | 327.560 |
| CA 72.4 | 15.859 | 2.272 | 110.690 |

Estudio de la capacidad predictiva del modelo

| | | | |
|----------------|---------|-------------|---------|
| Concordante | = 95.7% | D de Somers | = 0.917 |
| Díscordante | = 4.0% | Gamma | = 0.920 |
| No concluyente | = 0.3% | Tau-a | = 0.400 |

Valor de Chi-cuadrado residual: 12.7689 p=0.3861, con 12 GL

Tabla XI. Características del modelo de regresión logística.

| Nivel Probabilidad | Correcto | | Incorrecto | | Porcentajes | | | | |
|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------|---------------------|---------------------|
| | No Evento | No Evento | No Evento | No Evento | Sensi- Correcto | Especi- bilidad | fici- dad | Falsos positivos | Falsos Negativos |
| 0.000 | 57 | 0 | 122 | 0 | 31.8 | 100.0 | 0.0 | 68.2 | . |
| 0.020 | 56 | 49 | 73 | 1 | 58.7 | 98.2 | 40.2 | 56.6 | 2.0 |
| 0.040 | 56 | 62 | 60 | 1 | 65.9 | 98.2 | 50.8 | 51.7 | 1.6 |
| 0.060 | 56 | 70 | 52 | 1 | 70.4 | 98.2 | 57.4 | 48.1 | 1.4 |
| 0.080 | 53 | 80 | 42 | 4 | 74.3 | 93.0 | 65.6 | 44.2 | 4.8 |
| 0.100 | 52 | 82 | 40 | 5 | 74.9 | 91.2 | 67.2 | 43.5 | 5.7 |
| 0.120 | 52 | 90 | 32 | 5 | 79.3 | 91.2 | 73.8 | 38.1 | 5.3 |
| 0.140 | 52 | 95 | 27 | 5 | 82.1 | 91.2 | 77.9 | 34.2 | 5.0 |
| 0.160 | 51 | 105 | 17 | 6 | 87.2 | 89.5 | 86.1 | 25.0 | 5.4 |
| 0.180 | 51 | 106 | 16 | 6 | 87.7 | 89.5 | 86.9 | 23.9 | 5.4 |
| 0.200 | 51 | 107 | 15 | 6 | 88.3 | 89.5 | 87.7 | 22.7 | 5.3 |
| 0.220 | 51 | 107 | 15 | 6 | 88.3 | 89.5 | 87.7 | 22.7 | 5.3 |
| 0.240 | 49 | 109 | 13 | 8 | 88.3 | 86.0 | 89.3 | 21.0 | 6.8 |
| 0.260 | 49 | 109 | 13 | 8 | 88.3 | 86.0 | 89.3 | 21.0 | 6.8 |
| 0.280 | 49 | 110 | 12 | 8 | 88.8 | 86.0 | 90.2 | 19.7 | 6.8 |
| 0.300 | 49 | 112 | 10 | 8 | 89.9 | 86.0 | 91.8 | 16.9 | 6.7 |
| 0.320 | 48 | 112 | 10 | 9 | 89.4 | 84.2 | 91.8 | 17.2 | 7.4 |
| 0.340 | 48 | 113 | 9 | 9 | 89.9 | 84.2 | 92.6 | 15.8 | 7.4 |
| 0.360 | 48 | 113 | 9 | 9 | 89.9 | 84.2 | 92.6 | 15.8 | 7.4 |
| 0.380 | 47 | 113 | 9 | 10 | 89.4 | 82.5 | 92.6 | 16.1 | 8.1 |
| 0.400 | 47 | 113 | 9 | 10 | 89.4 | 82.5 | 92.6 | 16.1 | 8.1 |
| 0.420 | 47 | 113 | 9 | 10 | 89.4 | 82.5 | 92.6 | 16.1 | 8.1 |
| 0.440 | 47 | 114 | 8 | 10 | 89.9 | 82.5 | 93.4 | 14.5 | 8.1 |
| 0.460 | 47 | 114 | 8 | 10 | 89.9 | 82.5 | 93.4 | 14.5 | 8.1 |
| 0.480 | 47 | 114 | 8 | 10 | 89.9 | 82.5 | 93.4 | 14.5 | 8.1 |
| 0.500 | 47 | 114 | 8 | 10 | 89.9 | 82.5 | 93.4 | 14.5 | 8.1 |
| 0.520 | 46 | 116 | 6 | 11 | 90.5 | 80.7 | 95.1 | 11.5 | 8.7 |
| 0.540 | 46 | 116 | 6 | 11 | 90.5 | 80.7 | 95.1 | 11.5 | 8.7 |
| 0.560 | 46 | 116 | 6 | 11 | 90.5 | 80.7 | 95.1 | 11.5 | 8.7 |
| 0.580 | 46 | 117 | 5 | 11 | 91.1 | 80.7 | 95.9 | 9.8 | 8.6 |
| 0.600 | 46 | 118 | 4 | 11 | 91.6 | 80.7 | 96.7 | 8.0 | 8.5 |
| 0.620 | 46 | 118 | 4 | 11 | 91.6 | 80.7 | 96.7 | 8.0 | 8.5 |
| 0.640 | 46 | 118 | 4 | 11 | 91.6 | 80.7 | 96.7 | 8.0 | 8.5 |
| 0.660 | 46 | 119 | 3 | 11 | 92.2 | 80.7 | 97.5 | 6.1 | 8.5 |
| 0.680 | 45 | 120 | 2 | 12 | 92.2 | 78.9 | 98.4 | 4.3 | 9.1 |
| 0.700 | 45 | 120 | 2 | 12 | 92.2 | 78.9 | 98.4 | 4.3 | 9.1 |
| 0.720 | 41 | 120 | 2 | 16 | 89.9 | 71.9 | 98.4 | 4.7 | 11.8 |
| 0.740 | 40 | 120 | 2 | 17 | 89.4 | 70.2 | 98.4 | 4.8 | 12.4 |
| 0.760 | 40 | 120 | 2 | 17 | 89.4 | 70.2 | 98.4 | 4.8 | 12.4 |
| 0.780 | 36 | 121 | 1 | 21 | 87.7 | 63.2 | 99.2 | 2.7 | 14.8 |
| 0.800 | 35 | 121 | 1 | 22 | 87.2 | 61.4 | 99.2 | 2.8 | 15.4 |
| 0.820 | 34 | 121 | 1 | 23 | 86.6 | 59.6 | 99.2 | 2.9 | 16.0 |
| 0.840 | 34 | 121 | 1 | 23 | 86.6 | 59.6 | 99.2 | 2.9 | 16.0 |
| 0.860 | 33 | 121 | 1 | 24 | 86.0 | 57.9 | 99.2 | 2.9 | 16.6 |
| 0.880 | 33 | 121 | 1 | 24 | 86.0 | 57.9 | 99.2 | 2.9 | 16.6 |
| 0.900 | 32 | 121 | 1 | 25 | 85.5 | 56.1 | 99.2 | 3.0 | 17.1 |
| 0.920 | 32 | 121 | 1 | 25 | 85.5 | 56.1 | 99.2 | 3.0 | 17.1 |
| 0.940 | 32 | 121 | 1 | 25 | 85.5 | 56.1 | 99.2 | 3.0 | 17.1 |
| 0.960 | 28 | 121 | 1 | 29 | 83.2 | 49.1 | 99.2 | 3.4 | 19.3 |
| 0.980 | 26 | 121 | 1 | 31 | 82.1 | 45.6 | 99.2 | 3.7 | 20.4 |
| 1.000 | 0 | 122 | 0 | 57 | 68.2 | 0.0 | 100.0 | . | 31.8 |

Tabla XII. Tabla de clasificación a diferentes niveles de probabilidad.

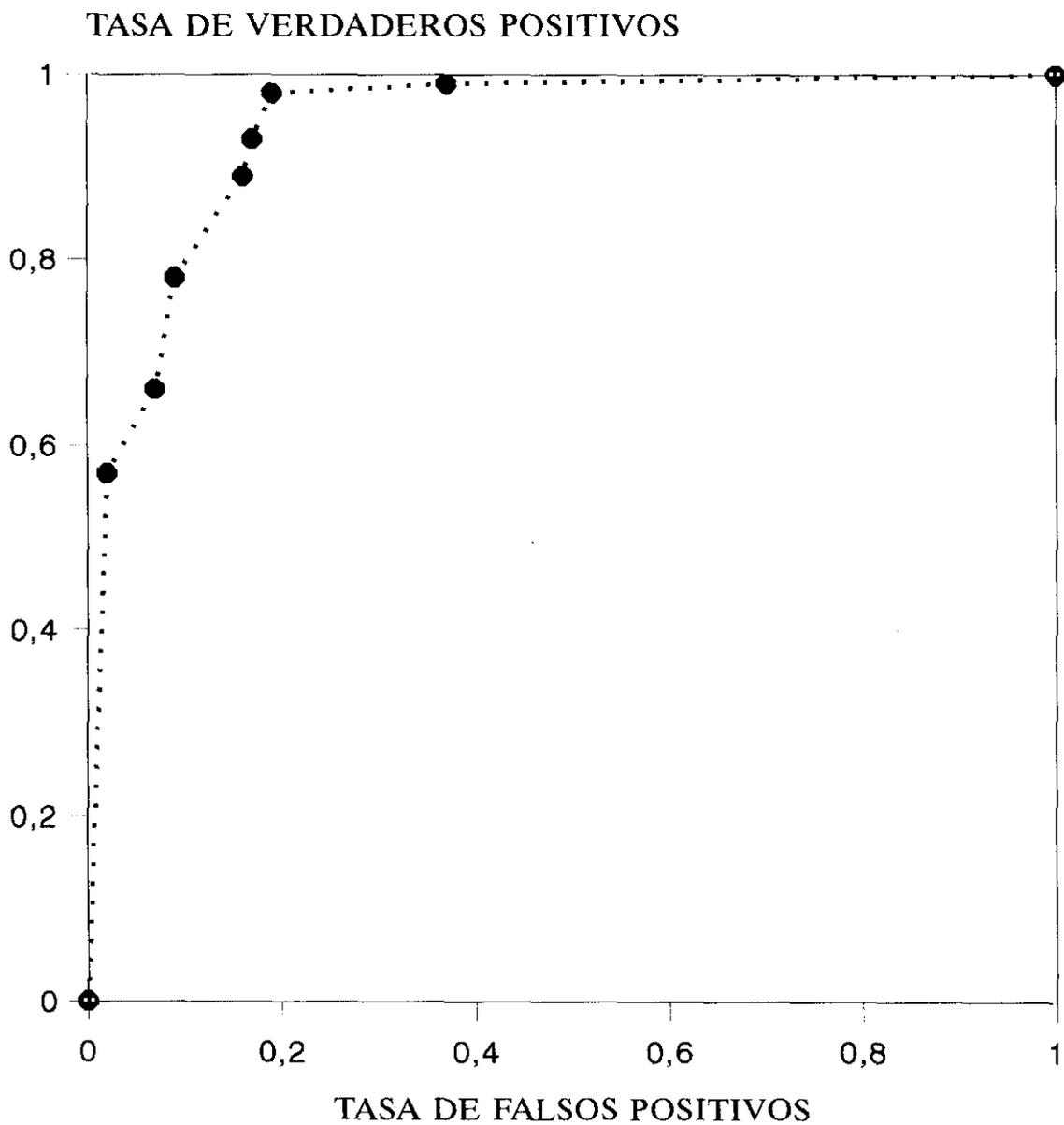


Figura 11. Curva COR para el modelo de regresión logística.

ORIGEN TUMORAL

Se han analizado los resultados de los marcadores con respecto a los orígenes de los tumores. En las figuras 12-15, se encuentran reflejados los valores individuales de dichos marcadores, de acuerdo a los órganos o sistemas productores del tumor.

Ninguno de los cuatro marcadores tumorales han mostrado especificidad absoluta para la localización del origen del tumor, considerando los puntos de corte seleccionados para el diagnóstico tumoral.

Los carcinomas bronquiales han elevado en ocasiones cualquiera de los cuatro marcadores, no apreciándose un patrón característico.

En cuanto a los carcinoma de mama, sólo 3 de ellos elevaron el CA 15.3, mientras que uno de los 3 presentó cifras elevadas también de CEA y CA 72.4. Ninguno de ellos elevó el CA 19.9.

De los tumores digestivos, todos ellos elevaron el CEA excepto un tumor pancreático, y asimismo, todos elevaron el CA 19.9 excepto el mismo tumor de páncreas. Entre todos los tumores, sólo se obtuvieron valores de CA 19.9 por encima de 30.000, en un carcinoma de colon, un carcinoma de estómago y 3 carcinomas de origen desconocido. Las cifras más altas de CA 72.4 fueron obtenidas en un tumor gástrico.

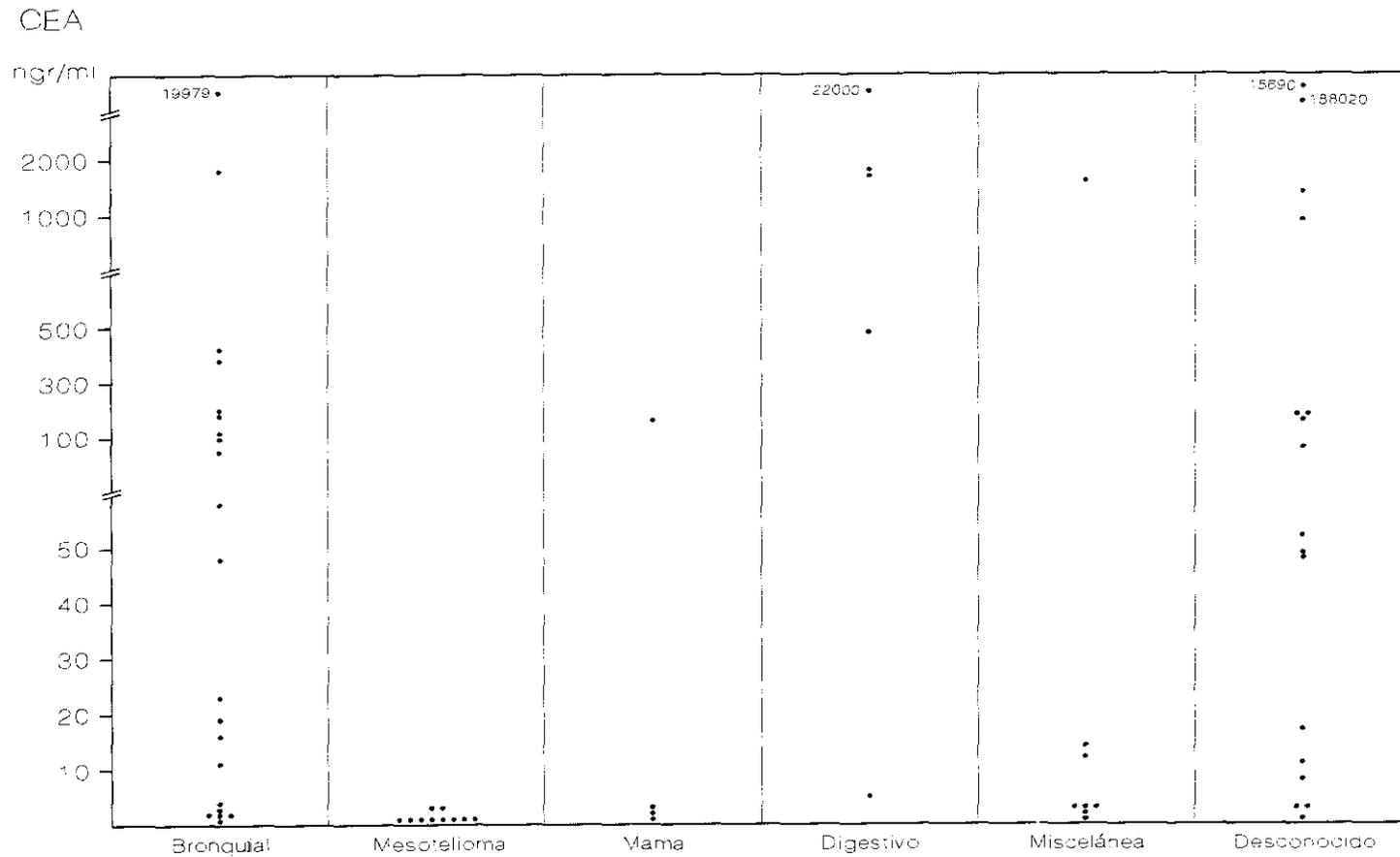
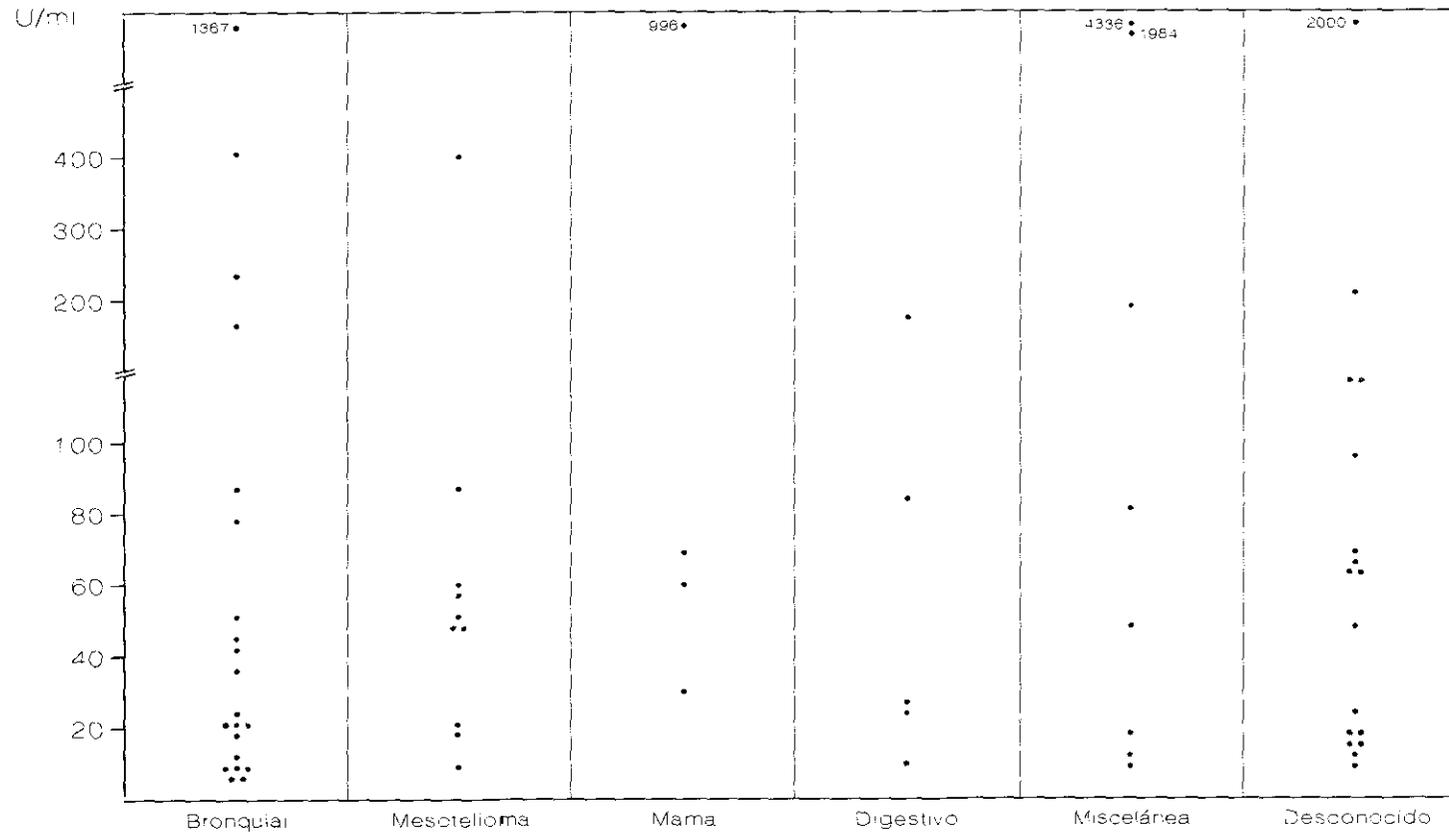


Figura 12. Valores de CEA en los tumores, según el origen neoplásico.

CA 15.3



-104-

Figura 13. Valores de CA 15.3 en los tumores, según el origen neoplásico.

CA 19.9

-105-

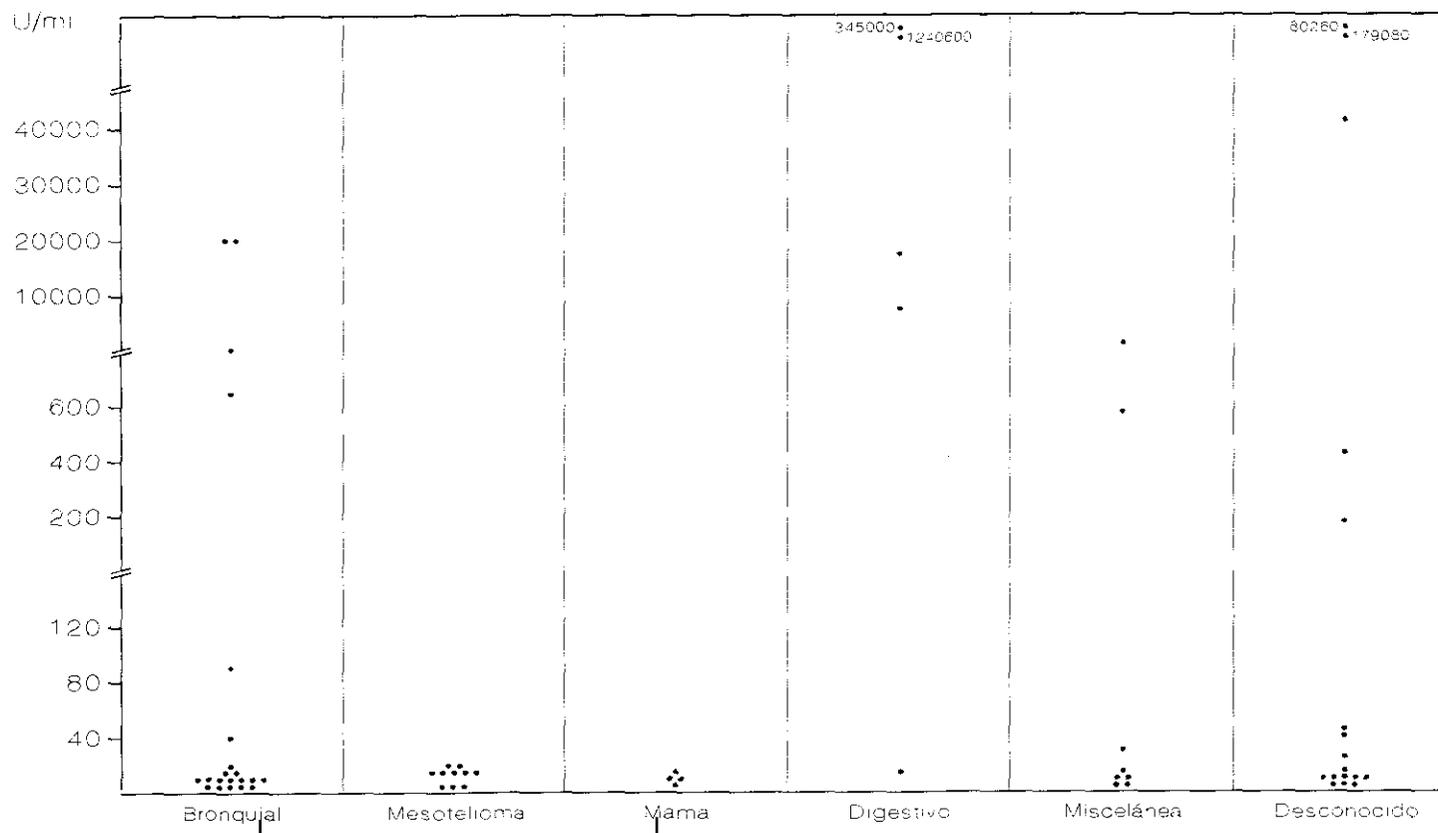


Figura 14. Valores de CA 19.9 en los tumores, según el origen neoplásico.

Con respecto a los mesoteliomas, 7 de los 10 (70%) produjeron valores elevados de CA 15.3, mientras que no elevaron ninguno de los otros marcadores, excepto el CA 72.4 en una ocasión.

Los dos linfomas, que correspondían en las dos ocasiones a derrames tipo quilotórax, con demostración en un caso citológica, y en el otro histológica de afectación pleural tumoral, elevaron el CA 72.4, siendo el único marcador que detectó la presencia de esta tumoración.

ESTIRPE HISTOLOGICA TUMORAL

La estirpe de los tumores incluidos en la serie se muestra a continuación. Para facilitar su estudio, se ha utilizado una clasificación para la afirmación o negación de la estirpe adenocarcinoma. El tercer grupo, denominado "otros", lo constituyen los tumores en los que fue imposible definir la pertenencia o no al grupo de adenocarcinomas, bien por la posibilidad de pertenecer tanto al grupo adenocarcinoma como al no adenocarcinoma (carcinoma de células grandes), o bien por la falta de definición de la estirpe histológica en nuestro estudio: por indiferenciación del tumor, o por la interrupción del estudio del paciente, (según criterio clínico), siendo imposible con las muestras obtenidas definir la estirpe.

| | |
|-------------------------------------|----|
| Adenocarcinoma | 32 |
| No adenocarcinoma | 18 |
| Mesotelioma | 10 |
| Carcinoma de células pequeñas | 3 |
| Carcinoma epidermoide | 2 |
| Linfoma | 2 |
| Melanoma | 1 |
| Otros | 15 |
| Carcinoma no diferenciado | 7 |
| Carcinoma de células grandes | 4 |
| No determinada | 4 |

En uno de los tumores, correspondiente a un carcinoma broncogénico, se encontraron células en el líquido pleural, de adenocarcinoma y carcinoma de células pequeñas. Está referido en el cuadro como adenocarcinoma.

Los resultados individuales de los marcadores, con respecto a la estirpe tumoral, se muestran en las figuras 16-19.

En general, se puede observar que los adenocarcinomas, han elevado más frecuentemente los marcadores que otras estirpes. Sin embargo, no se ha obtenido especificidad de ningún marcador, con el punto de corte anteriormente referido, y con respecto a la estirpe de los tumores.

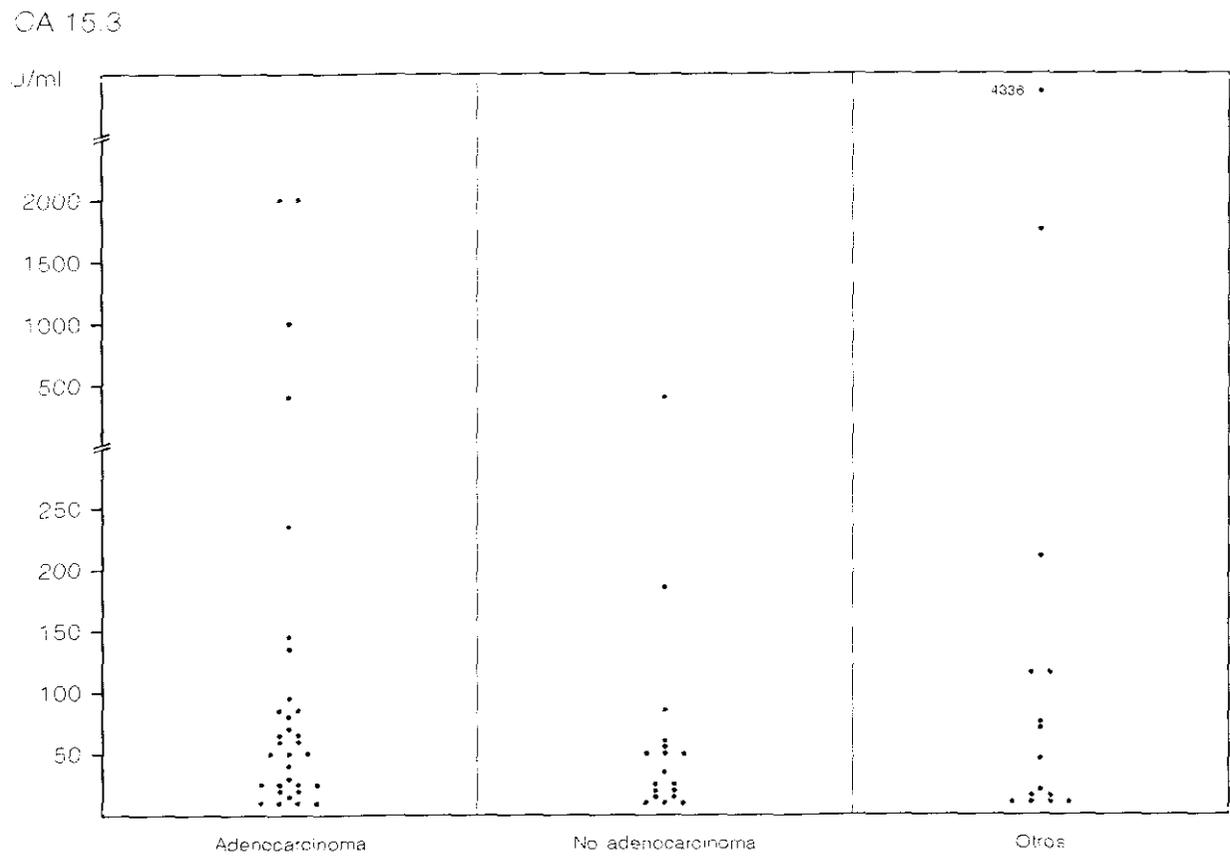
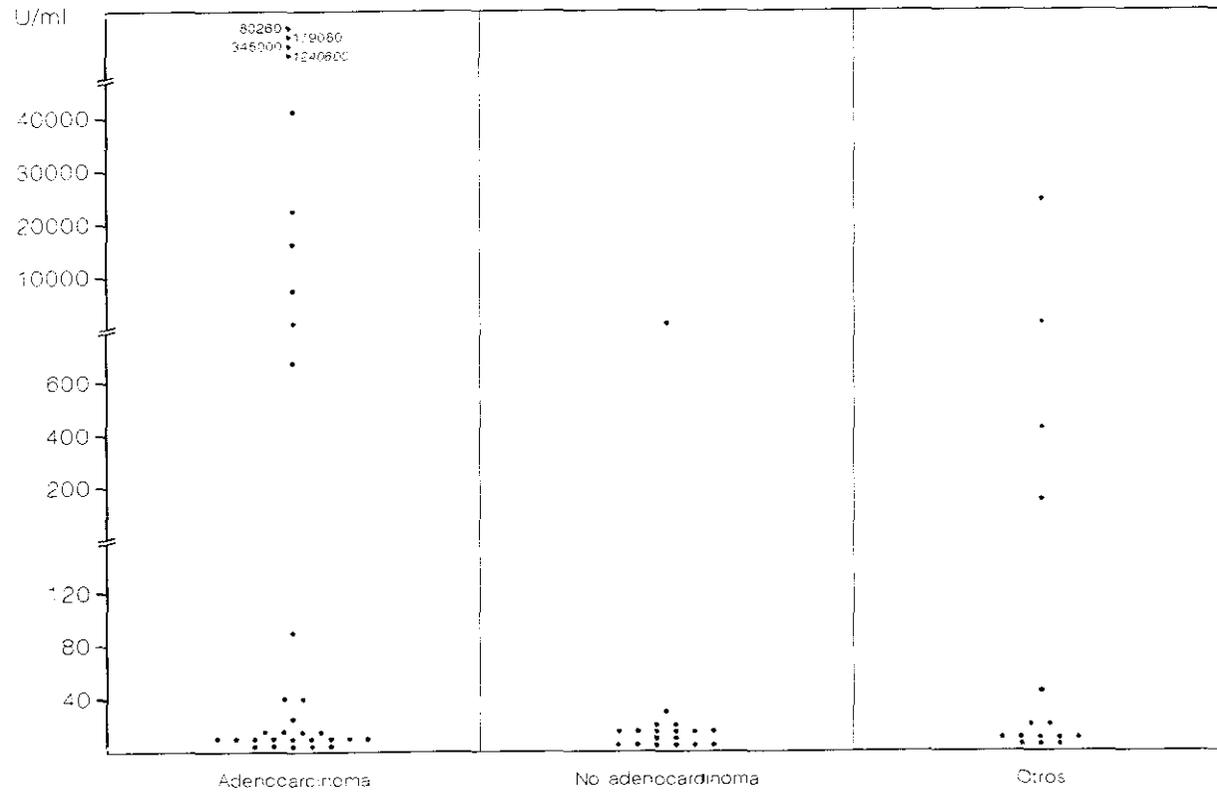


Figura 17. Valores de CA 15.3 en los derrames tumorales, según la estirpe tumoral.

CA 19.9



-111-

Figura 18. Valores de CA 19.9 en los derrames tumorales, según la estirpe tumoral.

Se han estudiado otros puntos de corte de los marcadores, con objeto de diferenciar las estirpes tumorales. El punto de corte de mayor exactitud se ha situado para el CEA en 200 ng/ml, para el CA 15.3 en 200 U/ml, para el CA 19.9 en 580 U/ml, y para el CA 72.4 en 90 U/ml.

La rentabilidad diagnóstica de cada marcador, para discriminar la presencia de adenocarcinoma con respecto a su ausencia, se encuentra expuesta en la tabla XIII.

La combinación que ofreció mejor exactitud para el diagnóstico de adenocarcinoma, con una mejor especificidad, fue la positividad de CEA o CA 72.4 con los puntos de corte referidos. Las características operacionales fueron:

| | CEA o CA 72.4 |
|---------------------------|------------------|
| Sensibilidad | 0.59 (0.41-0.76) |
| Especificidad | 1 (0.81-1) |
| Valor predictivo positivo | 1 (0.82-1) |
| Valor predictivo negativo | 0.58 (0.39-0.75) |
| Exactitud | 0.74 (0.60-0.85) |

La combinación de los dos marcadores no ha mejorado significativamente la exactitud ofrecida individualmente por el CEA o el CA 72.4.

| | CEA | CA 15.3 | CA 19.9 | CA 72.4 |
|----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Punto de corte | 200 ng/ml | 200 U/ml | 580 U/ml | 90 U/ml |
| Sensibilidad | 0.38 (0.21-0.56) | 0.16 (0.05-0.33) | 0.31 (0.16-0.50) | 0.47 (0.29-0.65) |
| Especificidad | 1 (0.81-1) | 0.94 (0.73-1) | 0.94 (0.73-1) | 1 (0.81-1) |
| V.P. positivo | 1 (0.74-1) | 0.83 (0.36-1) | 0.91 (0.59-1) | 1 (0.78-1) |
| V.P.negativo | 0.47 (0.31-0.64) | 0.39 (0.24-0.55) | 0.44 (0.28-0.60) | 0.51 (0.34-0.69) |
| Exactitud | 0.60 (0.45-0.74) | 0.44 (0.30-0.59) | 0.54 (0.39-0.68) | 0.64 (0.51-0.79) |

Tabla XIII. Rentabilidad diagnóstica para la estirpe adenocarcinoma, en los puntos de corte seleccionados. V.P.: Valor predictivo. Entre paréntesis, se encuentra el intervalo de confianza al 95%.

D I S C U S S I O N

El diagnóstico etiológico del derrame pleural, continúa siendo un problema en la práctica clínica. Habitualmente, para conseguir un diagnóstico etiológico, se precisan pruebas invasivas, con riesgo de efectos secundarios para el paciente, o con un incremento de los costes económicos.

La etiología neoplásica es la causa más frecuente de derrame pleural en nuestro medio^{211,212}. La determinación del origen neoplásico del derrame, es importante por varias razones:

1. El pronóstico suele ser desfavorable, y diferente a otras etiologías de derrame pleural⁴³.
2. En algunos tumores, como los de origen mamario o los linfomas, es posible aplicar un tratamiento específico⁵⁹.
3. En los casos de recidiva tumoral, puede favorecer una modificación del tratamiento.

Los métodos diagnósticos más utilizados para ello, son la citología en el líquido pleural, de elevada especificidad pero baja sensibilidad^{88,97,103}, la biopsia pleural^{88,89,97-103}, que puede incrementar la sensibilidad de la citología cuando se realizan ambas técnicas, la toracoscopia³⁶⁻³⁸, que precisa del ingreso hospitalario del paciente, y en ocasiones del empleo de anestesia general, o la toracotomía.

Dado que el pronóstico del derrame maligno es desfavorable⁴³, sería útil encontrar una serie de parámetros que permitiesen el diagnóstico de derrame pleural maligno, mediante técnicas poco invasivas. También sería útil encontrar parámetros clínicos, radiológicos o bioquímicos, que, mediante su utilización en una fórmula adecuada, modificasen importante-mente la probabilidad de que la etiología del derrame en estudio sea maligna, ya que este dato, influiría frecuentemente en la aplicación posterior de diferen-tes pruebas diagnósticas o terapéuticas²¹³.

DISEÑO DEL ESTUDIO

El presente trabajo, se ha planteado incluyendo pacientes consecutivos con derrame pleural, estudia-dos en un Servicio de Neumología, en los que estaba clínicamente indicada la realización de una toraco-centesis, y analizando una sola muestra por paciente. Este diseño conlleva varias consideraciones:

1. El carácter consecutivo de la muestra, se refleja por la existencia de un amplio espectro de enfer-medad. Esto permite valorar la rentabilidad de los marcadores tumorales, y la aplicabilidad de la fórmula de regresión logística, en una serie que presumiblemente se asemejará a la población de estudio.

2. Dado que el estudio se ha desarrollado en un Servicio de Neumología, la incidencia de las diferentes etiologías de derrame pleural, varía con respecto a la incidencia global de las mismas, en una serie no seleccionada. Este hecho se debería tener en cuenta previamente a la aplicación de los resultados en otros medios.

En nuestra serie se han incluido relativamente pocos trasudados, ya que en ellos no se suele realizar una toracocentesis por el neumólogo, a excepción de los casos que presenten una incertidumbre diagnóstica. De esta forma, la serie refleja mejor la práctica clínica, que aquellas otras que realizan toracocentesis a todos los pacientes con derrame pleural. Además, los trasudados suelen ser de fácil diagnóstico, con lo que no presentan problemas clínicos habitualmente, en el diagnóstico diferencial con los derrames neoplásicos. Por otra parte, ya que los marcadores tumorales tienen un alto peso molecular, la diferencia de concentración entre los derrames trasudados y exudados pudiera ser superior a la existente entre los exudados, dato que podría sesgar los resultados en series con abundantes trasudados¹⁵⁶. De hecho, algunos autores excluyen de sus series los trasudados para el estudio de los marcadores tumorales¹⁵⁶.

Por la misma razón, otras etiologías muy frecuentes, como el derrame pleural postquirúrgico, tiene escasa representación en nuestra serie.

Por último, también los derrames neoplásicos en cuanto al origen tumoral, se ven afectados por la selección muestral. En nuestra serie se objetiva una frecuencia relativamente alta de mesoteliomas. En cambio, los tumores de mama (que suelen presentar derrame en las recidivas y no como primera manifestación tumoral), son más escasos que en otras series, ya que dichas pacientes son atendidas por otros especialistas en nuestro Centro.

3. Es también importante considerar que el Servicio de Neumología pertenece al Area Sanitaria N° 11 de Madrid, que incluye 682.608 habitantes²¹⁴, y que los pacientes de la muestra, proceden tanto del ámbito hospitalario, como de las consultas externas, lo que colabora también para la consecución de un amplio espectro de enfermedad.
4. Dado que la selección de los pacientes se ha realizado en un Servicio de Neumología, los pacientes han sido referidos a él, bien desde su médico de cabecera, o bien por haber acudido al hospital, habitualmente al Servicio de Urgencias. Esto podría hacer que los pacientes con derrames pequeños, o poco sintomáticos, estuvieran representados en el estudio en menor cuantía, ya que pudieran no haber requerido atención especializada, y que los resultados no fueran completamente aplicables a ellos.

Sin embargo, probablemente la mayoría de estos pacientes, presenten derrames de etiología autolimitada, siendo muy poco frecuente la etiología tumoral en pacientes con dichas características clínicas²¹⁵.

5. Solo se ha incluido el líquido pleural obtenido en la primera toracocentesis realizada en nuestro Servicio, ya que algunos autores han encontrado modificaciones en la concentración de marcadores en líquido pleural durante la evolución^{151,155,163}.

Por otra parte, se han considerado varias causas de exclusión, que se pueden justificar por las siguientes razones:

1. La exclusión de los derrames que muestran características macroscópicas de empiema, se ha realizado porque no constituyen un problema en el diagnóstico diferencial, que queda establecido al realizar la toracocentesis²⁰¹. Su inclusión diferenciaría la muestra de la población a estudio¹⁶², y podría sesgar los resultados.
2. Aquellos derrames asociados a tumor, en los que no se ha podido demostrar la presencia directa de tumor en la pleura o en el líquido pleural, fueron también excluidos, ya que su etiología puede ser diferente a la tumoral (tromboembolismo, paraneu-

mónico, etc), con lo que su inclusión produciría un sesgo en los resultados.

En la definición de criterios diagnósticos, se ha preferido obtener la máxima certeza en la clasificación etiológica, aún obteniendo de esa manera, un grupo más numeroso de pacientes con diagnóstico desconocido, por no cumplir la definición de alguno de los grupos. Para paliar este efecto, y dado el pronóstico mortal a corto plazo⁴³, que presentan los derrames malignos, se definió el grupo idiopático no tumoral, que permite excluir con suficiente seguridad la presencia de neoplasia. Aquellos pacientes que presentaban varias causas de derrame pleural, entre las que fue imposible determinar cuál de ellas era la responsable directa del derrame, y cumplían los criterios del grupo idiopático no tumoral, fueron también incluidos en dicho grupo, para evitar extraer conclusiones erróneas.

La selección de marcadores a estudiar se ha realizado en base a su rentabilidad en estudios previamente publicados por otros autores, así como a la experiencia personal en trabajos previos^{211, 216-223}.

RENTABILIDAD DE LOS MARCADORES Y CITOLOGIA

Hasta la actualidad, se han realizado algunos estudios sobre la utilidad de la determinación de

diferentes marcadores tumorales en líquido pleural. El CEA es el marcador sobre el que más trabajos se han efectuado, modificándose los resultados por numerosos factores, entre ellos, diferencias en las técnicas de determinación, con la aparición de nuevos anticuerpos monoclonales^{134,167}. Con respecto al CA 15.3, CA 19.9 y CA 72.4, son muy escasos los estudios en líquido pleural. En general, y para todos estos marcadores, si se desea obtener una alta especificidad, es necesario situar el punto de corte en un valor elevado, obteniendo por tanto, una sensibilidad escasa. Todos los autores, así como en el presente trabajo, coinciden en intentar obtener una elevada especificidad, ya que efectuar el diagnóstico de derrame pleural neoplásico entraña clínicamente un pronóstico y unas decisiones terapéuticas, sobre las que se debe permitir el mínimo error al establecer la indicación. Por otra parte, ninguno de los marcadores, tal y como se puede observar en las curvas COR, presenta un punto de corte en el que se pueda obtener una sensibilidad elevada, con una especificidad aceptable, lo que permitiría su utilidad para la exclusión de enfermedad maligna.

Para el mejor estudio del comportamiento de la concentración de los marcadores, se han construido curvas COR, lo que había sido realizado previamente por Mezger¹⁶⁸, en algunos marcadores (CEA, CA 19.9, BGP I, TPA), coincidiendo los resultados con los de dicho autor en las curvas del CEA y CA 19.9.

En general, estos marcadores, se elevan más frecuentemente en tumores de origen ectodérmico o endodérmico (principalmente pulmón, tracto gastrointestinal o mama), tal y como describen otros autores^{151,153,168,181}, no elevándose, o con menor frecuencia, en los linfomas, mesoteliomas, carcinoma de ovario, o renal^{151,153,161}.

Los resultados encontrados en el CEA en este trabajo, son similares a los referidos en la literatura^{157,166}. Sin embargo, el punto de corte se ha situado más elevado que en ninguno de los estudios previos. Con este punto de corte en 40 ng/ml, se ha obtenido una especificidad absoluta, y una sensibilidad de 0.43, dentro de los límites encontrados por otros autores. Este punto de corte es sensiblemente superior al determinado por nosotros en un estudio previo²¹¹, 15 ng/ml, utilizando la misma técnica de determinación y el mismo laboratorio, lo que podría ser debido a la inclusión en la serie actual de un mayor espectro de enfermedad. En este estudio, y considerando la utilización conjunta de varias marcadores en paralelo, se ha preferido aumentar la especificidad de cada uno de ellos. Sin embargo, si se utilizara el CEA individualmente, podría ser posible establecer dos puntos de corte: 40 ng/ml, con especificidad absoluta, y 15 ng/ml, con alta especificidad, y mayor sensibilidad.

En el caso del CA 15.3, el punto de corte seleccionado ha sido similar al de nuestro estudio previo²¹¹, y más elevado que el determinado por otros autores^{171,173,181,224}. La sensibilidad alcanzada es superior a la encontrada en otros estudios. La diferencia podría deberse al método de medida del marcador. Además, en nuestra serie, la prevalencia de los tumores mamarios es muy baja respecto a otros estudios¹⁸¹, y siendo conocida la especificidad de este marcador hacia el carcinoma de mama, si aumentara dicha prevalencia, la sensibilidad probablemente mejoraría^{171,181,224}.

Las etiologías de los derrames que presentaron falsos positivos para este marcador, ya habían sido referidas previamente. La tuberculosa, por Romero¹⁸¹ y Ferroni¹⁷³, aunque Shimokata¹⁷¹, no encontró ningún falso positivo en 41 pacientes tuberculosos, y la paraneumónica, por Romero¹⁸¹.

Con respecto al CA 19.9, el punto de corte seleccionado ha resultado también muy elevado, presentando una especificidad absoluta, aunque en otros puntos, la exactitud era igual, con una ligera mayor sensibilidad. Los puntos de corte seleccionados por otros autores, son también inferiores (10-37 U/ml), pero a pesar de ello, la sensibilidad obtenida por Ferroni¹⁷³ o por Mezger¹⁶⁸, es similar a la del presente estudio.

Existe escasa experiencia previa sobre la rentabilidad diagnóstica de la determinación en líquido pleural del CA 72.4. El punto de corte en el presente estudio, es muy similar al encontrado por Ferroni¹⁷³, quien estudió 51 pacientes con derrame pleural, siendo también iguales la sensibilidad y especificidad. El único paciente que presentó valores superiores al punto de corte en su estudio, con una etiología benigna del derrame, padecía una tuberculosis, coincidiendo también con la etiología de uno de nuestros 3 falsos positivos.

Con la realización en paralelo de varios marcadores, en nuestro caso de CEA, CA 15.3, y CA 72.4, se ha obtenido mayor sensibilidad, y mayor exactitud, dato que también ha sido descrito en otros estudios, pero la combinación ideal varía entre los diversos autores^{164,168,171,173}. Así mismo, la determinación de los marcadores, ha incrementado significativamente la sensibilidad de la citología, dato habitualmente encontrado también en los otros trabajos^{166,173}.

Además, el conocimiento de la rentabilidad conjunta de varios marcadores, puede ayudar a una utilización más apropiada de los mismos, bien mediante la información o mediante el diseño de hojas especiales para su petición, tal y como han realizado otros autores en suero²²⁵.

ANALISIS MULTIVARIANTE

Para evaluar el poder de predicción de la etiología tumoral de otras variables, así como de los marcadores tumorales, en presencia de otras covariables, se realizó un estudio multivariante por medio de una regresión logística.

Para ello, se incluyeron variables clínicas, radiológicas, y bioquímicas. Cada una de las variables seleccionadas había sido descrita previamente por otros autores en relación con el derrame pleural maligno.

En una primera aproximación, se midió la fuerza de asociación de cada variable con la variable dependiente, seleccionándose para su valoración en la fórmula de predicción, aquellas variables que en nuestro estudio se encontraban más relacionadas con el diagnóstico tumoral. Posteriormente, con estas variables, y modificando el nivel de significación para formar parte de la fórmula, se construyeron varios modelos de regresión logística.

La fórmula que consiguió mayor nivel de predicción entre las estudiadas, incluía las siguientes variables:

1. Determinación de CA 15.3 en líquido pleural.
Inicialmente se intentó incluir en el modelo esta

variable de forma continua, no siendo seleccionada por el programa estadístico. Se realizaron modificaciones, mediante una transformación en variable cualitativa dicotómica, y de esta manera, fue incluida en el modelo de predicción con el mejor odds ratio de todas las variables. El mejor punto de corte para esta transformación en dicotómica, ha sido 42 U/ml.

2. Determinación de CEA en líquido pleural. Del mismo modo que con la variable anterior, se ha modificado la variable cuantitativa, con su transformación a una variable cualitativa dicotómica. Entre los diversos puntos de corte seleccionados, se consiguió el mejor nivel de predicción del modelo con 15 ng/ml.
3. Determinación de CA 72.4 en líquido pleural. Es aplicable lo mismo que en los dos marcadores anteriores. En este caso el mejor punto de corte se ha situado en 9.8 U/ml.
4. La edad ha sido relacionada claramente con la etiología tumoral en otros estudios¹⁴. Sin embargo, también fue preciso modificar la variable, estableciéndose un aumento de una unidad en la variable, por cada 5 años de vida del sujeto, para mejorar la capacidad de predicción del modelo.

5. El aspecto hemático del derrame se ha demostrado que incrementa importantemente la probabilidad de una etiología tumoral^{12,226}, Sin embargo, en nuestra serie, se ha conseguido una mejor capacidad de predicción del modelo, cuando se incluía la variable de aspecto hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático, que cuando se intentaba incluir en el modelo la variable hemático versus no hemático, a pesar de ser superior el odds ratio de ésta última en el análisis previo.

6. Por último, fue seleccionada la variable tamaño del derrame, que ha sido también referida por otros autores^{80,218,227}, relacionada con la etiología tumoral. En nuestro caso, se asoció con neoplasia, formando parte de la fórmula, la presencia de derrame grande o mediano, en contra de los derrames pequeños.

Con respecto al modelo de regresión logística obtenido, es preciso realizar las siguientes consideraciones:

1. En la fórmula obtenida en el presente estudio, es importante tener en cuenta la existencia de tres variables cuantitativas, que han sido transformadas en cualitativas dicotómicas. Esta transformación se ha llevado a cabo para mejorar la capacidad de predicción de la fórmula. Ninguno de los 3 marcadores tumorales incluidos en la misma,

formaba parte de ella anteriormente a dicha modificación.

Sin embargo, hay que considerar que los casos con valores cercanos al punto de corte, probablemente presentan mayores posibilidades de una clasificación errónea, ya que en dichos niveles, una pequeña variación en el valor de cualquier marcador, puede modificar de forma muy importante la probabilidad de malignidad del derrame pleural²⁰⁸.

2. En el modelo de predicción, han quedado incluidas dos variables que representan una interpretación subjetiva de la realidad, como son el aspecto macroscópico del líquido pleural, y el tamaño radiológico del derrame pleural. Aunque el acuerdo entre dos observadores en la valoración de dichas variables ha resultado elevado, aquellos casos situados cerca del límite arbitrario dispuesto para su clasificación, presentan la posibilidad de una variación importante en la probabilidad de corresponder a una etiología neoplásica, según sean clasificados en uno u otro nivel.

3. En cuanto a los estimadores de la potencia de cada variable dentro del modelo, el que presenta mayor relevancia entre ellos es el odds ratio. En el modelo establecido, es importante señalar, que los mejores odds ratio han sido conseguidos por los tres marcadores tumorales incluidos en el mismo. En el caso de la edad, al ser una variable cuanti-

tativa, en la que en nuestro modelo se produce un cambio de una unidad cada 5 años de vida, hay que tener en cuenta que el odds ratio en cada intervalo de 5 años, con respecto al intervalo anterior, es $e^{5 \times 0.2264}$ veces superior. Por otra parte, también es importante señalar que ninguno de los intervalos de confianza de los odds ratio de cada variable finalmente seleccionada incluye el 1, lo que apoya la potencia de dichos odds ratio.

4. La capacidad predictiva conseguida por el modelo ha resultado muy elevada, lo que se refleja en los valores alcanzados por los parámetros de medida de dicha capacidad. Esta capacidad de predicción disminuía muy importantemente en los modelos que no incluían los marcadores tumorales en la fórmula de regresión logística.

Otros autores han estudiado características clínicas o bioquímicas que ayudarían en el diagnóstico etiológico del derrame pleural, sin conocer la rentabilidad diagnóstica de varias covariables simultáneas²²⁸⁻²³¹, o realizando análisis multivariantes^{215, 232, 233}.

Martensson et al²¹⁵, realizaron un análisis multivariante con regresión logística, que no incluía la determinación de marcadores tumorales. En él, fueron seleccionadas también las variables del tamaño y coloración del líquido pleural. Sin embargo, aparecen

variables como la concentración de eosinófilos, el sexo, el hábito tabáquico, o el contacto con asbesto, que no forman parte de la fórmula en el presente estudio. Las dos últimas variables se podrían explicar por la aparente mayor prevalencia en su serie de pacientes con carcinoma broncogénico o mesotelioma, lo que sin embargo no es posible asegurar, ya que no se especifican los pacientes admitidos en la regresión logística.

Por otra parte, Marel y Svandova realizan un análisis discriminante²³², en el que quedan incluidos para la etiología tumoral, variables en común con el presente trabajo, como el volumen del derrame, o la concentración de CEA, y otras no incluidas, como la LDH en el suero en escala logarítmica, la temperatura, la velocidad de sedimentación globular en suero al ingreso, la fosfatasa alcalina en el líquido pleural o la impresión general de enfermedad durante la exploración física.

El nivel de predicción fue del 79% en el primer estudio, y del 84% en el segundo, que mejoró en el mismo al 95%, después de incluir la determinación de TPA (antígeno polipeptídico tisular), en líquido pleural. El nivel de predicción de nuestra serie se asemeja más al del segundo estudio, probablemente por la inclusión entre las variables, de los marcadores tumorales.

La mayor rentabilidad diagnóstica de la fórmula de regresión se obtiene para un nivel de probabilidad entre 0.660 y 0.700, consiguiendo para el primero de los niveles una sensibilidad del 0.81 y una especificidad de 0.98. Estos valores son sólo ligeramente superiores a los ofrecidos por la combinación de los marcadores tumorales CEA, CA 15.3 y CA 72.4, con los puntos de corte referidos anteriormente. Sin embargo, la obtención de la fórmula de regresión podría aportar algunas ventajas, con sólo considerar tres parámetros clínicos además de los marcadores, mediante la utilización de dos puntos de corte diferentes. Con uno de ellos, es posible obtener una sensibilidad elevada, y con el otro se consigue un incremento de la especificidad, según se considere más importante desde el punto de vista clínico, ante un determinado paciente, afirmar o excluir la presencia de enfermedad tumoral:

- Con una probabilidad de 0.06, se obtiene una sensibilidad de 0.98 y una especificidad de 0.57.
- Con una probabilidad de 0.66 se obtiene una sensibilidad de 0.81 y una especificidad de 0.98.

Esta probabilidad de malignidad, podría permitir, en la práctica clínica, modificar las pruebas diagnósticas a realizar con posterioridad. Así, en los casos en que la probabilidad de que la etiología del derrame pleural corresponda a una neoplasia sea muy baja, se podría indicar la observación, tras la exclusión de otras causas de derrame pleural. En los

casos de alta probabilidad de malignidad, se podría valorar la realización de técnicas más invasivas, como la biopsia pleural, o la toracoscopia, o bien directamente la realización de pleurodesis dependiendo de las características clínicas del paciente.

Además, la interpretación del nivel de probabilidad, debería ser realizada considerando otras características clínicas del paciente, ya que el mismo valor podría suponer diferente actitud en un sujeto dependiendo de su edad, comorbilidad, etc. Por ejemplo, una probabilidad de 0.20, puede considerarse elevada en un paciente de 20 años, y baja en otro de 65 años.

ORIGEN TUMORAL

Dado el diferente pronóstico y tratamiento⁵⁹ del que son subsidiarios algunos pacientes con derrame pleural maligno dependiendo del origen tumoral, sería importante determinar la especificidad de los marcadores tumorales, para determinar este origen.

En algunos pacientes, no se ha llevado a cabo la filiación del origen o de la estirpe tumoral, generalmente por su estado clínico deficiente, o la edad avanzada. Debido a ello, se ha obtenido un número relativamente elevado de tumores en los que el origen o la estirpe es desconocido. Si estos datos fueran

conocidos, podría mejorar la interpretación de la asociación de los marcadores con determinados órganos o estirpes.

Se han estudiado las concentraciones de los marcadores en líquido pleural en relación con el origen de los tumores de la serie. No se ha encontrado especificidad absoluta de ningún marcador con respecto a ningún órgano o sistema. Sin embargo, algunos marcadores presentan cifras por encima del punto de corte seleccionado, con mayor frecuencia en determinados tumores. También se estudió la rentabilidad respecto al origen tumoral de los marcadores, con puntos de corte más elevados, pero los resultados fueron del mismo modo ausentes de especificidad absoluta.

Los tumores mamarios, han elevado el CEA en el 25% de las ocasiones, por debajo de las cifras obtenidas por otros autores, que oscilan entre el 50% o el 80%^{155,176,181}. En cuanto al CA 15.3, tenían cifras elevadas el 75% de los carcinomas de mama, lo también es inferior a lo referido en la literatura, que se acerca al 80%^{176,181}. Sin embargo, no es posible asegurar el origen mamario por el patrón obtenido con los marcadores.

Los dos linfomas no Hodgkin incluidos en la serie ofrecieron cifras por encima del punto de corte para el CA 72.4, no elevando ninguno de los otros marcado-

res. Este dato coincide con el estudio de Ferroni¹⁷³, en el que el único linfoma no Hodgkin, también elevó el Ca 72.4. Sin embargo, el caso de Ferroni presentaba un melanoma simultáneamente, por lo que es difícil extraer conclusiones. Si la elevación del CA 72.4 por los linfomas se demostrara también en otras series, podría ser de utilidad, no tanto afirmando la existencia de linfoma, ya que otros muchos tumores también elevan el marcador, como descartando su presencia, si los valores CA 72.4 son inferiores al del punto de corte.

Los tumores de origen digestivo frecuentemente elevan el CEA, y sobre todo se ha especulado sobre la especificidad del CA 19.9 para este origen. Utilizando el punto de corte referido para el diagnóstico tumoral, la especificidad de cualquiera de los dos marcadores para el origen digestivo es escasa. Se ha estudiado dicha especificidad para puntos de corte mas elevados, encontrando que un CA 19.9 por encima de 30.000, solo se produjo en 2 tumores digestivos (estómago y colon), y 3 carcinomas de origen desconocido. Es posible que estos carcinomas pudieran provenir del tracto digestivo, pero dado que no se continuó el estudio de los pacientes, habiendo excluido la presencia de tumores subsidiarios de tratamiento específico, no podemos tampoco asegurar la especificidad del marcador en dicho punto de corte.

Con respecto al CA 72.4, ha sido utilizada su determinación en suero, para el seguimiento de los tumores gástricos^{196,197}, correspondiendo en nuestra serie a este origen, el derrame con valores más elevados de este marcador.

Por ultimo, y en cuanto a los mesoteliomas, ninguno de ellos presentó niveles elevados de CEA. Este dato ha sido estudiado por otros autores previamente^{175,177-179,234}, siendo recomendado en ocasiones, como prueba diagnóstica para descartar la posibilidad de mesotelioma si se encontraba elevado el marcador^{168,178,235}. Los puntos de corte en alguna de estas series han resultado más elevado de lo habitual (39 ng/ml para Faravelli¹⁷⁸). En nuestra serie, se confirmaría la exclusión de mesotelioma con dicho punto de corte.

En 7 de los 10 mesoteliomas (70%), se obtuvieron valores de CA 15.3 por encima del punto de corte. Este dato no ha sido reflejado en la literatura previamente, posiblemente por la ausencia de mesoteliomas entre los derrames malignos a estudio en algunas series¹⁷¹, o por su baja prevalencia^{173,181}. Entre los 65 tumores del presente trabajo, solo 17 elevaron el CA 15.3 sin presentar cifras altas de CEA, 7 de los cuales eran mesoteliomas. Por tanto, esta combinación de marcadores (aumento del CA 15.3 sin elevación del CEA), presentaría una sensibilidad de 0.70 para mesotelioma, con una especificidad de

0.82, lo cual puede ser interpretado como sugerente de esta etiología tumoral, aunque no como diagnóstico absoluto.

ESTIRPE TUMORAL

Conocer la estirpe tumoral presenta también importancia clínica, ya que puede influir en las decisiones de pruebas diagnósticas posteriores en busca del origen tumoral. Así, los tumores epidermoides pueden provenir más frecuentemente del territorio orofaríngeo o del pulmón, mientras que los adenocarcinomas son más frecuentes en el pulmón, tracto digestivo o mama. No se comentarán en este apartado el mesotelioma o los linfomas, que ya fueron especificados en el apartado anterior.

Los adenocarcinomas elevan con mayor frecuencia los marcadores, dato que ya había sido referido previamente por otros autores para todos ellos: CEA^{157,160,163,165}, CA 15.3¹⁷³, CA 19.9¹⁷³ o CA 72.4¹⁷³. En la presente serie, y en los puntos de corte seleccionados para los cuatro marcadores, y para el diagnóstico de tumor, no se ha encontrado especificidad absoluta con respecto a la estirpe adenocarcinoma, ya que también producen valores elevados, neoplasias de otras estirpes.

Sin embargo, si se traslada dicho punto de corte a un nivel más elevado, tal como también sugieren otros autores^{157,178}, la especificidad de los marcadores, aumenta de forma importante, como se ve en la tabla X, y como ya había sido encontrado en nuestro estudio previo²¹¹. De la misma forma que con el punto de corte anterior, la utilización en paralelo de varios marcadores, mejora la sensibilidad de forma apreciable, obteniendo una fiabilidad que les puede conferir utilidad clínica para afirmar la presencia de adenocarcinoma. La falta de significación estadística en cuanto a la diferencia de exactitud de la combinación y cada uno de sus componentes (CEA y CA 72.4), probablemente sea debida al tamaño pequeño de la muestra.

C O N C L U S I O N E S

Los resultados obtenidos por el presente estudio, expuestos con anterioridad, permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. 1.1. La rentabilidad diagnóstica en líquido pleural, para el diagnóstico de neoplasia, de los marcadores tumorales CEA, CA 15.3, CA 19.9 y CA 72.4, es elevada.
 - 1.2. El área bajo la curva COR, ha sido significativamente superior para el CEA, CA 15.3 y CA 72.4, con respecto al CA 19.9.
 - 1.3. La determinación conjunta, en paralelo, de CEA, CA 15.3 y CA 72.4, ha mejorado el rendimiento diagnóstico de cada uno de ellos individualmente.
-
2. La determinación en paralelo de CEA, CA 15.3 y CA 72.4, mejora significativamente la sensibilidad de la citología.
-
3. La fórmula de regresión logística que incluye las variables CEA, CA 15.3, CA 72.4, edad, tamaño del derrame grande o mediano versus pequeño, y aspecto del líquido pleural hemático o serohemático versus no hemático ni serohemático, permite alcanzar una elevada sensibilidad o especificidad para el diagnóstico de derrame pleural tumoral, dependiendo del punto de corte seleccionado.

4. Aunque los marcadores se han elevado con distinta frecuencia en neoplasias de diferente origen, ninguno de los marcadores tumorales (CEA, CA 15.3, CA 19.9, CA 72.4), ha resultado absolutamente específico para la determinación del órgano o sistema de procedencia del tumor.

5. 5.1. Los tumores de estirpe adenocarcinoma, elevan más frecuentemente tanto el CEA, CA 15.3, CA 19.9 o el CA 72.4.
- 5.2. Es posible encontrar un punto de corte para cada uno de ellos, con alta especificidad para dicha estirpe.
- 5.3. La utilización conjunta de CEA y CA 72.4, con los puntos de corte 200 ng/ml y 90 U/ml, respectivamente, ofrece una aceptable rentabilidad diagnóstica para la estirpe adenocarcinoma.

B I B L I O G R A F I A

1. Light RW. Anatomy of the pleura. En: Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 1-7.
2. Albertine KH, Wiener-Kronish JP, Bastacky J, Staub NC. No evidence for mesothelial cell contact across the costal pleural space of sheep. J Appl Physiol 1991; 70: 123-134.
3. Wang NS. The performed stomas connecting the pleural cavity in the parietal pleura. Am Rev Respir Dis 1975; 111: 12-20.
4. Agostoni E. Mechanics of the pleural space. Physiol Rev 1972; 52: 57-128.
5. Staub NC, Wiener-Kronish JP, Albertine KH. Transport through the pleura. Physiology of normal liquid and solute exchange in the pleural space. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The pleural in health and diseases. New York: Marcel Dekker. 1985; 169-193.
6. Sahn SA. The pleura. Am Rev Respir Dis 1988; 138: 184-234.
7. Miserocchi G, Agostoni E. Contents of the pleural space. J Appl Physiol 1971; 30: 208-213.

8. Rolf LL, Travis DM. Pleural fluid-plasma bicarbonate gradients in oxygen-toxic and normal rats. *Am J Physiol* 1973; 224: 857-861.
9. Light RW. Approach to the patient. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 75-83.
10. Marel M, Zrustová M, Stasny B, Light RW. The incidence of pleural effusion in a well-defined region. Epidemiologic study in central Bohemia. *Chest* 1993; 104: 1486-1489.
11. Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, Filly RA, Gamsu G, Staub NC. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1253-1256.
12. Light RW. Clinical manifestations and useful tests. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 75-83.
13. Chretien J, Hirsch A, Danel C, Aeloni J. Diagnostic aspects. En: Chretien J, Hirsch A, eds. *Diseases of the pleura*. New York: Masson. 1983; 152-164.
14. Chretien J. Pleural responses in malignant metastatic tumors. En: Chretien J, Bignon J,

- Hirsch A, eds. The pleural in health and diseases. New York: Marcel Dekker. 1985; 489-505.
15. Joseph J, Strange C, Sahn SA. Pleural effusions in hospitalized patients with AIDS. *Ann Int Med* 1993; 118: 856-859.
 16. Filderman AE, Coppage L, Shaw C, Matthay RA. Pulmonary and pleural manifestations of extratoracic malignancies. *Clin Chest Med* 1989; 10 (4): 747-807.
 17. Wagner JC, Sleggs EA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med* 1960; 17: 260-271.
 18. Liddell FDK. Exposure-response: asbestos and mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 98-99.
 19. Light RW. Tumors of the pleura. En: Murray JF, Nandel JA, eds. *Textbook of respiratory medicine*. Philadelphia: WB Saunders. 1994; 2222-2234.
 20. Behling CA, Wolf PL, Haghghi P. AIDS and malignant mesothelioma. Is there a connection?. *Chest* 1993; 103: 1268-1269.
 21. López Encuentra A, Varela Simó G, Sotelo Rodríguez T. Mesoteliomas pleurales malignos.

- Descripción de 23 casos con análisis de supervivencia. Rev Clin Esp 1987; 181: 496-502.
22. Laval I, Hart R, Davezies P, Bergeret A, Prost G. Retrospective study of 224 cases of pleural mesothelioma in the Rhones-Alpes region, France, between 1980 and 1988. Eur Respir Rev 1993; 3: 89-92.
 23. Grupo de estudio del mesotelioma en Barcelona. Mortalidad por mesotelioma pleural en la provincia de Barcelona. Med Clin (Barc) 1993; 101: 565-569.
 24. Vogelzang N. Malignant mesothelioma: diagnostic and management strategies for 1992. Semin Oncol 1992; 19: 64-71.
 25. Chretien J, Letourneux M. Pleural mesotheliomas. En: Chretien J, Hirsch A, eds. Diseases of the pleura. New York: Masson. 1983; 213-223.
 26. Churg A. Diseases of the pleura. En: Thurlbeck WM, ed. Pathology of the lung. New York: Thieme Medical Publishers. 1988; 769-802.
 27. Kane MJ, Chahinian AP, Holland JF. Malignant mesothelioma in young adults. Cancer 1990; 65: 1449-1455.

28. Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4710 published cases. Br J Dis Chest 1983; 77: 321-343.
29. Law MR, Hodson ME, Turner-Warwick M. Malignant mesothelioma of the pleura: Clinical aspects and symptomatic treatment. Eur J Respir Dis 1984; 65: 162-168.
30. Law MR, Hodson ME, Heard BE. Malignant mesothelioma of the pleura: relation between histological type and clinical behaviour. Thorax 1982; 37: 810-815.
31. Maasilta P, Vehmas T, Kivisaari L, Tammilehto L, Mattson K. Correlations between findings at computed tomography and at thoracocopy/thoracotomy/autopsy in pleural mesothelioma. Eur Respir J. 1991; 4: 952-954.
32. Gotteher A, Taryle DA, Reed CE, Sahn SA. Pleural fluid analysis in malignant mesothelioma. Chest 1991; 100: 1003-1006.
33. Spieler P, Gloor F. Identification of types and primary sites of malignant tumors by examination of exfoliated tumor cells in serous fluids. Acta Cytol 1985; 29: 753-767.

34. Macha HN, Reichle G, Zwehl D, Kemmer HP, Bas R, Morgan JA. The role of ultrasound assisted thoracoscopy in the diagnosis of pleural disease. Eur J Cardio-thorac Surg 1993; 7: 19-22.
35. Beauchamp HD, Kundra NK, Aranson R, Chong F, MacDonnell KF. The role of closed pleural needle biopsy in the diagnosis of malignant mesothelioma of the pleura. Chest 1992; 102: 1110-1112.
36. Menzies R, Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. Ann Int Med 1991; 114: 271-276.
37. Hucker J, Bhatnagar NK, Jilaihawi AN, Forrester-Wood CP. Thoracoscopy in the diagnosis and management of recurrent pleural effusions. Ann Thorac Surg 1991; 52: 1145-1147.
38. Deslauriers J, Mehran RJ. Role of thoracoscopy in the diagnosis and management of pleural diseases. Semin Thorac Cardiovasc Surg 1993; 5: 284-293.
39. Moch H, Oberholer M, Christen H, et al. Diagnostic tools for differentiating pleural mesothelioma from lung adenocarcinoma in paraffin embedded tissue. II. Design of an expert system and its application to the diagnosis of mesothelioma. Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol 1993; 423: 493-496.

40. Galateau-Salle F. Immunohistochemistry of mesotheliomas. Technique and current diagnostic contribution of immunohistochemical markers. General review. Arch Anat Cytol Pathol 1993; 41: 212-222.
41. Brown RW, Clark GM, Tandon AK, Allred DC. Multiple-marker immunohistochemical phenotypes distinguishing malignant pleural mesothelioma from pulmonary adenocarcinoma. Hum Pathol 1993; 24: 347-354.
42. Frisman DM, McCarthy WF, Schleiff P, Buckner SB, Nocito JD, O'Leary TJ. Immunocytochemistry in the differential diagnosis of effusions: use of logistic regression to select a panel of antibodies. Mod Pathol 1993; 6: 179-184.
43. Rodriguez Panadero F, del Rey Pérez JJ. Survival of malignant pleural mesothelioma as compared to metastatic carcinomas. Eur Respir Rev 1993; 3: 208-210.
44. Antman KH. Natural history and epidemiology of malignant mesothelioma. Chest 1993; 103: 373S-376S.
45. Pangher Manzii V, Brollo A, Franceschi S, Matthaeis M, Talamini R, Bianchi C. Prognostic

factors of malignant mesothelioma of the pleura.
Cancer 1993; 72: 410-417.

46. Boutin C, Rey F, Gouvernet J, Viallat JR, Astoul P, Ledoray V. Thoracoscopy in pleural malignant mesothelioma: a prospective study of 188 consecutive patients. Part 2: Prognosis and staging. Cancer 1993; 72: 394-404.
47. Fusco V, Ardizzoni A, Merlo F, et al. Malignant pleural mesothelioma. Multivariant analysis of prognostic factors on 113 patients. Anticancer Res 1993; 13: 683-689.
48. Van Gelder T, Damhuis RAM, Hoogsteden HC. Prognostic factors and survival in malignant pleural mesothelioma. Eur Respir J 1994; 7: 1035-1038.
49. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, et al. Prognostic factors in diffuse malignant mesothelioma. A study of 167 patients. Chest 1988; 93: 159-162
50. Sugarbaker DJ, Strauss GM, Lynch TJ, et al. Node status has prognostic significance in the multimodality therapy of diffuse, malignant mesothelioma. J Clin Oncol 1993; 11: 1172-1178.

51. Kawai T, Suzuki M. Nonmalignant tumors of the pleura. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. The pleural in health and diseases. New York: Marcel Dekker. 1985; 521-549.
52. Briselli M, Mark EJ, Dickersin GR. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. Cancer 1981; 47: 2678-2689.
53. England DM, Hochholzer L, McCarthy MJ. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. Am J Surg Pathol 1989; 13: 640-658.
54. Yang HY, Weaver LL, Foti PR. Primary malignant fibrous histiocytoma of the pleura. A case report. Acta Cytol 1983; 27:683-687.
55. Evans AR, Wolstenholme RJ, Shettar SP, Yogish H. Primary pleural liposarcoma. Thorax 1985; 40: 554-555.
56. Dubig JT, Path D. Solitary rhabdomyosarcoma of the pleura. J Thorac Surg 1959; 37:236-241.
57. Rüttner RJ, Heinzl S. Squamous-cell carcinoma of the pleura. Thorax 1977; 32: 497-500.

58. Chernow B, Sahn SA. Carcinomatous involvement of the pleura: An analysis of 96 patients. *Am J Med* 1977; 63: 695-702.
59. Sahn SA. Malignant pleural effusion. *Semin Respir Med* 1987; 9: 43-53.
60. Light RW. Malignant pleural effusion. En: Light RW, ed. *Pleural diseases*. Philadelphia: Lea & Febiger. 1990; 97-115.
61. Meyer PC. Metastatic carcinoma of the pleura. *Thorax* 1966; 21:437-443.
62. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer* 1985; 56: 905-909.
63. Irani DR, Underwood RD, Johnson EH, Greenberg SD. Malignant pleural effusions. A clinical cytopathologic study. *Arch Int Med* 1987; 147: 1133-1136.
64. Monte SA, Ehya H, Lang WR. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. *Acta Cytol* 1987; 31: 448-452.
65. Sahn SA. Pleural effusion in lung cancer. *Clin Chest Med* 1993; 14 (1): 189-200.

66. Cantó A, Ferrer G, Romagosa V, Moya J, Bernat R. Lung cancer and pleural effusion. Clinical significance and study of pleural metastatic locations. Chest 1985; 87: 649-652.
67. Anderson CB, Philpott GW, Ferguson TB. The treatment of malignant pleural effusions. Cancer 1974; 33: 916-922.
68. Left A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusion from malignancy. Ann Intern Med 1978; 88: 532-537.
69. Israel L, Breau JL. Effusion due to pleural metastases. En: Chretien J, Hirsch A, eds. Diseases of the pleura. New York: Masson. 1983; 261-268.
70. Fentiman IS, Millis R, Sexton S, Hayward JL. Pleural effusion in breast cancer. A review of 105 cases. Cancer 1981; 47: 2087-2092.
71. Banerjee AK, Willetts I, Robertson JF, Blamey RW. Pleural effusion in breast cancer: a review of the Nottingham experience. Eur J Surg Oncol 1994; 20: 33-36.
72. Blank N, Castellino RA. The intrathoracic manifestations of the malignant lymphomas and leukemia. Semin Roentgenol 1980; 15: 227-245.

73. Xaubet A, Diumenjo MC, Marín A, et al. Characteristics and prognosis value of pleural effusions in non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Respir Dis* 1985; 66: 135-140.
74. Calikoglu F, Teirstein AS, Krellenstein DJ, Strauchen JA. Pleural effusion in non-Hodgkin's lymphoma. *Chest* 1992; 101:1357-1360.
75. Rodriguez Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Derrames pleurales benignos en enfermos neoplásicos. Frecuencia y mecanismos etiopatogénicos en una serie necrósica. *Rev Clín Esp* 1988; 183: 311-312.
76. Rodriguez Panadero F, Borderas Naranjo F, López Mejías J. Bloqueo linfático neoplásico como causa de derrame pleural. Incidencia en una serie necrósica. *Med Clin (Barc)* 1987; 89: 725-727.
77. Kanazawa K. Exchanges through the pleura. Cells and particles. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and diseases*. New York: Marcel Dekker. 1985; 195-231.
78. Bernaudin JF, Fleury J. Anatomy of the blood and lymphatic circulation of the pleural serosa. En: Chretien J, Bignon J, Hirsch A, eds. *The pleural in health and diseases*. New York: Marcel Dekker. 1985; 101-124.

79. Estenne M, Yernault JC, De Trover A. Mechanism of relief of dyspnea after thoracentesis in patients with large pleural effusions. *Am J Med* 1983; 74: 813-819.
80. Maher GG, Berger HW. Massive pleural effusion; malignant and nonmalignant causes in 46 patients. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 458-460.
81. Brandstetter RD, Velazquez V, Viejo C, Karetzky M. Postural changes in pleural fluid constituents. *Chest* 1994; 105: 1458-1461.
82. Rodriguez Panadero F, López Mejías J. Low glucose and pH levels in malignant pleural effusion. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 663-667.
83. Good JT Jr, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose , low pH malignant effusions. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 737-741.
84. Rodriguez Panadero F, López Mejías J. Survival time of patients with metastatic carcinoma predicted by glucose and pH studies. *Chest* 1989; 95: 320-324.
85. Sahn SA, Good JT Jr. Pleural fluid pH in malignant effusions. *Ann Intern Med* 1988; 108: 345-349.

86. Kramer MR, Saidana MJ, Cepero RJ, Pitchenik AE. High amylase levels in the neoplasms-related pleural effusion. *Ann Intern Med* 1989; 110: 567-569.
87. Joseph J, Biney S, Beck P, Strange C, Sahn SA, Basran GS. A prospective study of amylase rich pleural effusion with special reference to amylase isoenzyme analysis. *Chest* 1992; 102: 1455-1559.
88. Health and Public Policy Committee. American College of Physicians. Diagnostic thoracentesis and pleural biopsy in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1985; 103: 799-802.
89. American Thoracic Society. Guidelines for thoracentesis and needle biopsy of the pleura. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 257-258.
90. Walshe ADP, Douglas JG, Kerr KM, McKean ME, Godden DJ. An audit of the clinical investigation of pleural effusion. *Thorax* 1992; 47: 734-737.
91. Bartter T, Mayo PD, Pratter MR, Santarelli RJ, Leeds WM, Akers SM. Lower risk and higher yield for thoracentesis when performed by experienced operators. *Chest* 1993; 103: 1873-1876.

92. Collins TR, Sahn SA. Thoracentesis. Clinical value, complications, technical problems and patient experience. Chest 1987; 91: 817-822.
93. Grogan DR, Irwin RS, Channick R, et al. Complications associated with thoracentesis. A prospective, randomized study comparing three different methods. Arch Intern Med 1990; 150: 873-877.
94. Starr RL, Sherman ME. The value of multiple preparations in the diagnosis of malignant pleural effusions. A cost-benefit analysis. Acta Cytol 1991; 35: 533-537.
95. Mezger J, Stotzer O, Schilli G, Bauer S, Wilmannns W. Identification of carcinoma cells in ascitis and pleural fluid. Comparison of four panepithelial antigens with carcinoembrionic antigen. Acta Cytol 1992; 36: 75-81.
96. Von Hoff DD, Livolsi V. Diagnostic reliability of needle biopsy of the parietal pleura. A review of 272 biopsies. AJCP 1975; 64: 200-203.
97. Escudero Bueno C, García Clemente M, Cuesta Castro B, et al. Cytologic and bacteriologic analysis of fluid and pleural biopsy specimens with Cope's Needle. Study of 414 patients. Arch Intern Med 1990; 150: 1190-1194.

98. Llorente Fernández JL, Zalacaín Jorge R, Galdiz Iturri JB, et al. Utilidad de la biopsia pleural con aguja de Cope: a propósito de 106 biopsias consecutivas. Med Clin (Barc) 1984; 82: 242-244.
99. Morrone N, Algranti E, Barreto E. Pleural biopsy with Cope and Abrams needles. Chest 1987; 92: 1050-1052.
100. Ogirala RG, Agarwal V, Vizioli LD, Pinsker KL, Aldrich TK. Comparison of the Raja and the Abrams pleural biopsy needles in patients with pleural effusion. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1291-1294.
101. Salyer WR, Eggleston JC, Erozan YS. Efficacy of pleural needle biopsy and pleural fluid cytopathology in the diagnosis of malignant neoplasm involving the pleura. Chest 1975; 67: 536-539.
102. Frist B, Kahan AV, Koss LG. Comparison of the diagnostic values of biopsies of the pleura and cytologic evaluation of pleural fluids. AJCP 1979; 72: 48-51.
103. Prakash UBS. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of

pleural effusion: analysis of 414 cases. Mayo Clin Proc 1985; 60: 158-164.

104. Mungall IPF, Cowen PN, Cooke NT, Roach TC, Cooke NJ. Multiple pleural biopsy with the Abrams needle. Thorax 1980; 35: 600-602.
105. Poe RH, Israel RH, Utell MJ, Hall WJ, Greenblatt DW, Kallay MC. Sensitivity, specificity, and predictive values of closed pleural biopsy. Arch Intern Med 1984; 144: 325-328.
106. Cantó A, Rivas J, Saumench J, Morera R, Moya J. Points to consider when choosing a biopsy method in cases of pleurisy of unknown origin. Chest 1983; 84: 176-179.
107. O'Moore PV, Mueller PR, Simeone JF, et al. Sonographic guidance in diagnostic and therapeutic interventions in the pleural space. AJR 1987; 149: 1-5.
108. Mueller PR, Saini S, Simeone JF, et al. Image-guided pleural biopsies: indications, technique, and results in 23 patients. Radiology 1988; 169: 1-4.

109. Chang D, Yang P, Luh K, Kwo S, Yu C. Ultrasound-guided pleural biopsy with tru-cut needle. Chest 1991; 100: 1328-1333.
110. Gallo Marín F, Pascual Lledó F, Viejo Bañuelos JL. Complicaciones de la toracocentesis y de la biopsia pleural con aguja. Arch Bronconeumol 1993; 29: 129-135.
111. Light RW. Thoracentesis (diagnostic and therapeutic) and pleural biopsy. En: Light RW, ed. Pleural diseases. Philadelphia: Lea & Febiguer. 1990; 295-309.
112. Fité E, Force L, Casarramona F, Verdaguer A. Breakage and detachment of an Abrams needle in the pleural cavity during performance of a pleural biopsy. Chest 1989; 95: 928-929.
113. López Pujol J, Salvatierra Velázquez A, Baamonde Laborda C. Toracoscopia. Yatrogenia. Complicaciones. Ach Bronconeumol 1993; 29: 148-152.
114. Ryan CJ, Rodgers RF, Unni KK, Hepper NGG. The outcome of patients with pleural effusion of indeterminate cause at thoracotomy. Mayo Clin Proc 1981; 56: 145-149.

115. Feinsilver SH, Barrows AA, Braman SS. Fiberoptic bronchoscopy and pleural effusion of unknown origin. Chest 1986; 90: 516-519.
116. Heaton RW, Roberts CM. The role of fiberoptic bronchoscopy in the investigation of pleural effusion. Postgrad Med J 1988; 64: 581-582.
117. Chang S, Perng R. The role of fiberoptic bronchoscopy in evaluating the causes of pleural effusions. Arch Intern Med 1989; 149: 855-857.
118. Kelly P, Fallouh M, O'Brien A, Clancy L. Fiberoptic bronchoscopy in the management of lone pleural effusion: a negative study. Eur Respir J 1990; 3: 397-398.
119. Romero Candeira S, Valverde Molina J, Martín Serrano C, Izquierdo Patrón M, Hernández Blasco L. Rentabilidad diagnóstica de la broncofibroscopia en los derrames pleurales. Rev Clín Esp 1991; 188: 390-392.
120. Su W, Lee P, Perng R. Chest roentgenographic guidelines in the selection of patients for fiberoptic bronchoscopy. Chest 1993; 103: 1198-1201.

121. Poe Rh, Levy PC, Israel RH, Ortiz CR, Kallay MC. Use of fiberoptic bronchoscopy in the diagnosis of bronchogenic carcinoma. A study in patients with idiopathic pleural effusions. Chest 1994; 105: 1663-1667.
122. Bonadonna G. Exámenes bioquímicos. En: Bonadonna G, Robustelli G., eds. Manual de Oncología Médica. Barcelona: Mason S.A. 1983; 176-183.
123. Bates SE, Longo DL. Use of serum tumor markers in cancer diagnosis and management. Semin Oncol 1987; 14: 102-138.
124. Ferrigno D, Buccheri G, Biggi A. Serum tumor markers in lung cancer: history, biology and clinical applications. Eur Respir J 1994; 7: 186-197.
125. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. J Exp Med 1965; 121: 439-462.
126. Hammarström S, Engvall E, Johansson BG, Svensson S, Sundblad G, Golstein IJ. Nature of the tumor associated determinant (s) of carcinoembryonic antigen. Proc Natl Acad Sci USA. 1975; 75: 1528-1532.

127. Von Kleist S. Introduction to the CEA family: structure, function and secretion. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 132-136.
128. Stanners CP, Rojas M, Zhou H, Fuks A, Beauchemin N. The CEA family: a system in transitional evolution?. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 137-142.
129. Barnett T, Zimmerman W. Proposed nomenclature for the carcinoembryonic antigen (CEA) gene family. *Tumor Biol* 1990; 11: 59-63.
130. Zimmerman W, Weber B, Ortilieb B. Chromosomal localization of the carcinoembryonic antigen gene family and differential expression in various tumors. *Cancer Res* 1988; 48: 2550-2554.
131. Zucchelli GC, Ferdeghini M, Pilo A, Clerico A, Masini S, Prontera C. External quality assurance of the carcinoembryonic antigen (CEA) assay: main findings in six years. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 154-159.
132. Borner OP. Immunoassays for carcinoembryonic antigen: specificity and interferences. *Scand J Clin Lab Invest* 1993; 53: 1-9.
133. Kruse R, Geilenkeuser WJ, Röhle G. Inter-laboratory surveys of the determination of

tumour markers scatter and repeatability of the results. Eur J Clin Chem Clin Biochem 1993; 31: 139-146.

134. Hansen HJ, Goldenberg DM, Newman ES, Grebenau R, Sharkey RM. Characterization of second-generation monoclonal antibodies against carcinoembryonic antigen. Cancer 1993; 71: 3478-3485.
135. Ruibal Morel A. CEA serum levels in non-neoplastic disease. Int J Biol Markers 1992; 7: 160-166.
136. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. JAMA 1976; 235: 1975-1979.
137. Herbeth B, Bagrel A. A study of factors influencing plasma CEA levels in an unselected population. Oncodevelop Biol Med 1980; 1: 191-198.
138. Begent RHJ. The value of carcinoembryonic antigen measurement in clinical practice. Ann Clin Biochem 1984; 21: 231-238.
139. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. Ann Intern Med 1986; 104: 66-73.

140. Lamerz R. CEA determination in the follow-up of extracolorectal neoplasms. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 171-178.
141. Bates SE. Clinical applications of serum tumor markers. *Ann Intern Med* 1991; 115: 623-638.
142. Kobayashi T, Kawakubp T. Prospective investigation of tumor markers and risk assesment in early cancer screening. *Cancer* 1994; 73: 1946-1953.
143. Hostetter RB, Augustus LB, Mankarious R, Chi KF, Fan D, Toth C. Carcinoembryonic antigen as a selective enhancer of colorectal cancer metastasis. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 380-385.
144. Macchia V, Paduano D, Di-Carlo A, Mariano A, Cecere C, Ferrante G. Serum and tissue levels of CEA, TPA, CA 125 and CA 15.3 in patients with lung cancer. *Int J Biol Markers* 1992; 8: 215-220.
145. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 272-277.

146. Hohenberg P, Schlag PM, Gerneth T, Herfarth C. Pre- and postoperative carcinoembryonic antigen determinations in hepatic resection for colorectal metastases. Predictive value and implications for adjuvant treatment based on multivariate analysis. *Ann Surg* 1994; 219: 135-143.
147. Koch M, McPherson TA. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. *Cancer* 1981; 48: 1242-1244.
148. Booth SN, Lakin G, Dykes PW, Burnett D, Bradwell AR. Cancer-associated proteins in effusions fluids. *J Clin Path* 1977; 30: 537-540.
149. Nystrom JS, Dyce B, Wada J, Bateman JR, Haverback B. Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. *Arch Intern Med* 1977; 137: 875-879.
150. Standford CF, Munro Neville A, Laurence DJR. Concurrent assay of plasma and pleural-effusion levels of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pulmonary disease. *Lancet* 1978; 1:73.

151. Rittgers RA, Loewenstein MS, Feinerman AE, et al. Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Ann Intern Med* 1978; 88: 631-634.
152. Thomson NC, Rana B, Ratcliffe JG. Carcinoembryonic antigen assay in pleural effusions. *Ann Intern Med* 1979; 90: 720-721.
153. Whiteside TL, Dekker A. Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen levels in serous effusions. *Acta Cytol* 1979; 23: 443-448.
154. Vladitiu AO, Adler RH, Wells Brason F. Diagnostic value of biochemical analysis of pleural effusions. *AJCP* 1979; 71: 210-214.
155. Distefano A, Tashima CK, Fritsche HA, Geitner A, Cailleau R, Blumenschein GR. Carcinoembryonic antigen levels in malignant pleural fluids obtained from patients with mammary cancer. *AJCP* 1980; 73: 386-389.
156. Klockars M, Lindgren J, Petterson T, Hellström PE, Norhagen A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions: a diagnostic and prognostic indicator. *Europ J Cancer* 1980; 16: 1149-1152.
157. Mc Kenna JM, Chandraselhar AJ, Henkin RE. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in

- exudative pleural effusion. Chest 1980; 78: 587-590.
158. Couch WD. Combined effusion fluid tumor marker assay, carcinoembryonic antigen (CEA) and human chorionic gonadotropin (hCG), in the detection of malignant tumors. Cancer 1981; 48: 2475-2479.
159. Vladitiu AO, Brason FW, Adler RH. Differential diagnosis of pleural effusions. Clinical usefulness of cell marker quantitation. Chest 1981; 79: 297-301.
160. Asseo PP, Tracopoulos GD. Simultaneous enzyme immunoassay of carcinoembryonic antigen in pleural effusion and serum. AJCP 1982; 77: 66-71.
161. Martínez Vea A, Gatell JM, Segura F, et al. Diagnostic value of tumoral markers in serous effusions. Cancer 1982; 50: 1783-1788.
162. Pierucci G, Lucivero G, Amoruso C, Bonomo L. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) assay in pleural effusions. Tumori 1984; 70: 421-425.
163. Sánchez Gascón F, Hernández Hernández JA, Feroso García J, et al. Estudio de la

determinación de antígeno carcinoembrionario en suero y líquido pleural de pacientes afectos de derrame pleural de diversa etiología. Rev Clín Esp 1984; 174: 227-231.

164. Niwa Y, Kishimoto H, Shimokata K. Carcinomatous and tuberculous pleural effusions. Comparison of tumor markers. Chest 1985; 87: 351-355.
165. Pérez Miranda E, Juárez Fernández C, Mayorga Torreblanca E, Paredes Castillo G, Cotrina de Luna JL, Causse Prado M. Antígenos carcinoembrionario y polipeptídico tisular en el diagnóstico de los derrames serosos malignos. Rev Clín Esp 1986; 179: 12-17.
166. Romero Candeira S, Hernández Blasco L, Senent Español C, et al. Utilidad clínica de los marcadores tumorales en el diagnóstico de los derrames pleurales. Antígeno carcinoembrionario, alfa-fetoproteína y orosomucoide. Med Clin (Barc) 1986; 86: 439-443.
167. Fernández de Sevilla T, Ruibal A, Muñiz R, Hedin A, Alegre J, Martínez Vázquez JM. Valor de la determinación de un CEA monoclonal (CEA MARIA) en el diagnóstico de serositis neoplásicas. Rev Clín Esp 1988; 182: 444.

168. 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.
169. Pavesi F, Lotzniker M, Cremaschi P, Marbello L, Acquistapace L, Moratti R. Detection of malignant pleural effusions by tumor marker evaluation. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1005-1011.
170. Romero Candeira S, Martín Romero C, Serralta Buades J, Cabezas Jiménez A, López Martínez M, Hernández Blasco L. Comparación de la rentabilidad inicial de la citología, biopsia y antígeno carcinoembrionario en el estudio de los derrames pleurales. *Med Clin (Barc)* 1988; 91: 45-49.
171. Shimokata K, Totani Y, Nakanishi K, et al. Diagnostic value of cancer antigen 15.3 (CA 15.3) detected by monoclonal antibodies (115D8 and DF3)) in exudative pleural effusions. *Eur Respir J* 1988; 1: 341-344.
172. Tamura S, Nishigaki T, Moriwaki Y, et al. Tumor markers in pleural effusion diagnosis. *Cancer* 1988; 61: 298-302.

173. Ferroni P, Szpak C, Greiner JW, et al. Ca 72.4 radioimmunoassay in the diagnosis of malignant effusions. Comparison of various tumor markers. Int J Cancer 1990; 46: 445-451.
174. Ammon A, Eiffert H, Reil S, Beyer S, Droese M, Hiddemann W. Tumor-associated antigens in effusions of malignant and benign origin. Clin Investig 1993; 71: 437-444.
175. 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.
176. Neskovic-Konstatinovic Z, Tasic S, Vuletic L, et al. CEA and CA 15.3 in pleural effusion of advanced breast cancer patients: clinical relevance and diagnostic value. Int J Biol Markers 1993; 8: 94-102.
177. Faravelli B, D'Amore E, Nonsenzo M, Betta P, Donna A. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma. Cancer 1984; 53: 1194-1197.

178. Faravelli B, Nonsenzo M, Razzetti A, 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.
179. Supervía A, Guitart C, Rubio J, Cornudella R. El antígeno carcinoembrionario en líquido pleural. Adenocarcinoma frente a mesotelioma. *Rev Clín Esp* 1992; 190: 69-71.
180. Ruibal A. CA 15.3, marcador de los cánceres mamarios. *Med Clin (Barc)* 1988; 91:341-343.
181. Romero S, Hernández L, Salar A, García Sevilla R, Espasa MA, Martín Serrano C. Valor de la determinación de CA 15.3 en el diagnóstico de los derrames pleurales malignos. *Rev Clín Esp* 1992; 190: 339-343.
182. Ruibal A, Genollá J, Rosell M, Gris JM, Colomer R. Serum CA 15.3 levels in patients with non-tumoral diseases, and establishment of a threshold for tumoral activity. Results in 1219 patients. *Int J Biol Markers* 1986; 3: 159-160.
183. Yadav GC, Rao A, Motawy MM, Safadi N, Ahmed MJ. CA 15.3 with urinary calcium excretion is useful in the diagnosis and monitoring of bone

metastases from breast cancer. *Int J Biol Markers* 1993; 8: 208-214.

184. Wener M, Faser C, Silverberg M. Clinical utility and validation of emerging biochemical markers for mammary adenocarcinoma. *Clin Chem* 1993; 39: 2386-2389.
185. Buamah PK, Bent DJ, Bodger WA, Skillen AW. A profile of serum CA 15.3, carcinoembryonic antigen, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyl transferase levels in patients with breast cancer. *J Surg Oncol* 1993; 53: 84-87.
186. Scambia G, Pacini PB, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Mancuso S. CA 15.3 as a tumor marker in gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 1988; 30: 265-273.
187. Colomer R, Ruibal A, Genollá J, Salvador L. Circulating CA 15.3 antigen levels in non-mammary malignancies. *Br J Cancer* 1989; 59: 283-286.
188. Rubín D, Warshaw AL, Southern JF, Píns M, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 15.3 protein in the cyst contents distinguishes benign from malignant pancreatic mucinous cystic neoplasms. *Surgery* 1994; 115: 52-55.

189. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19.9 tumor-associated antigen. Am J Gastroenterol 1990; 85: 350-355.
190. Del Villano BC, Brennan S, Brock P, et al. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19.9. Clin Chem 1983; 29: 549-552.
191. Collazos J. Clinical and laboratory evaluation of CA 19.9 in cirrhotic patients. Eur J Med 1992; 1: 215-218.
192. Lundin J, Roberts PJ, Kuusela P, Haglund C. The prognostic value of preoperative serum levels of CA 19.9 and CEA in patients with pancreatic cancer. Br J Cancer 1994; 69: 515-519.
193. Kouri M, Nordling S, Kuusela P, Pyrhonen S. Poor prognosis associated with elevated serum CA 19.9 level in advanced colorectal carcinoma, independent of DNA ploidy or SP. Eur J Cancer 1993; 29A: 1691-1696.
194. Thor A, Viglione MJ, Murano R. Monoclonal antibody B 72.3 reactivity with human endometrium: a study of normal and malignant tissues. Int J Gynecol Pathol 1987; 6: 235-247.

195. Murano R, Kuroki M, Wunderlich D. Generation and characterization of B 72.3 second generation monoclonal antibodies reactive with the tumor associated glycoprotein 72 antigen. *Cancer Res* 1988; 48: 4588-4596.
196. Martín Pérez E, Fernández Arjona M, Baza B, et al. Determinación del marcador tumoral CA 72.4 en el carcinoma gástrico. *Rev Esp Enf Digest* 1993; 83: 92-96.
197. Filella X, Grau JJ, Fuster J, et al. Estudio de la determinación de la glucoproteína TAG-72 mediante el test CA 72.4 en pacientes con cáncer gástrico. *Neoplasia* 1994; 11: 77-80.
198. Guadagni F, Roselli M, Cisimelli M, et al. Correlation between positive CA 72.4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1993; 13: 2409-2413.
199. Alles AJ, Warshaw AL, Southern JF, Compton CC, Lewandrowski KB. Expression of CA 72.4 (TAG-72) in the fluid contents of pancreatic cysts. A new marker to distinguish malignant pancreatic cystic tumors from benign neoplasms and pseudocysts. *Ann Surg* 1994; 219: 131-134.

200. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. TAG-72 (CA 72.4 assay) as a complementary serum tumor marker antigen to carcinoembryonic antigen in monitoring patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 72: 2098-2106.
201. Villena MV, Echave-Sustaeta J, López Encuentra A, et al. Características macroscópicas del líquido pleural. Análisis interobservador. Relación con la etiología. XVIII Simposio de Neumología. Burgos. 29-31 Octubre 1992.
202. López Encuentra A, Martínez Cruz R, Rodríguez de Castro F. Derrames pleurales. En: Martín Escribano P, López Encuentra A, eds. *Diagramas. Neumología*. Madrid: Idepsa. 1989; 136-141.
203. Sacket DL, Haynes RB, Tugwell P. La interpretación de los datos diagnósticos. En: Sacket DL, Haynes RB, Tugwell P, eds. *Epidemiología clínica. Una ciencia básica para la medicina clínica*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos SA. 1989; 79-177.
204. Hanley JA, Mcneil BJ. The meaning and use of the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29-36.

205. Hanley JA, McNeil B. A method of comparing the areas under receiver operating characteristic curves derived from the same cases. *Radiology* 1983; 148: 839-843.
206. Feuer EJ, Kessler LG. Test statistics and sample size for a two-sample McNemar test. *Biometrics* 1989; 45: 629-636.
207. Donner A, Li KYR. The relationship between chi-square statistics from matched and unmatched analyses. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 827-831.
208. Carrasco JL, Hernán MA. Regresión logística. En: Carrasco JL y Hernán MA, eds. *Estadística multivariante en las ciencias de la vida*. Madrid: Editorial Ciencia. 1993; 197-245.
209. Greenland S. Modelling and variable selection in epidemiologic analysis. *AJPH* 1989; 79: 340-349.
210. Kleinbaum DG, Kupper LL, Müller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. Boston: PLUS-KENT. 1988.
211. Villena Garrido MV. Utilidad clínica de la determinación de antígeno carcinoembrionario, antígeno carbohidrato 15.3 y antígeno carbohi-

drato 19.9 en pacientes con derrame pleural.
Tesina de Licenciatura. Madrid. 1991.

212. Echave-Sustaeta J, Villena V, López Encuentra A, Izquierdo M, Alvarez C, Martín Escribano P. Etiología del derrame pleural en un Servicio de Neumología. Estudio de una serie de 235 pacientes. En: Aportaciones a la Medicina Interna. Madrid: Editorial Libro del Año SL. En prensa.
213. Weinstein MC, Fineberg HY. Clinical decision analysis. Philadelphia: WB Saunders. 1980.
214. Hospital Universitario 12 de Octubre. Memoria del año 1992. Madrid: Rivadeneyra S.A. 1994; 23.
215. Martensson G, Petterson K, Thiringer G. Differentiation between malignant and non-malignant pleural effusion. Eur J Respir Dis 1985; 67: 326-334.
216. Hernández Blasco L, Villena Garrido V, Sánchez Hernández I, et al. Utilidad diagnóstica del antígeno carcinoembrionario (CEA), antígeno carbohidrato 15.3 (CA 15.3) y enolasa neuronal específica (NSE) en derrames pleurales (abstract). Arch Bronconeumol 1990; 26 (supl 1): 26-27.

217. Sánchez Hernández I, Villena Garrido V, Hernández Blasco L, et al. Valor diagnóstico de la determinación del antígeno carbohidrato 19.9 en derrames pleurales (abstract). Arch Bronconeumol 1991; 27 (supl 1): 79.
218. González Garrido F, Villena Garrido MV, Hernández Blasco L, et al. Determinación del antígeno asociado a carcinoma de células escamosas en líquido pleural y suero (abstract). Arch Bronconeumol 1991; 27 (supl 1): 83.
219. Villena Garrido MV, Hernández Blasco L, Sánchez Hernández I, et al. Valor de la determinación del CA 15.3 en líquido pleural y suero (abstract). Arch Bronconeumol 1991; 27 (supl 1): 84.
220. Izquierdo Patrón M, Hernández Blasco L, Villena Garrido MV, et al. Utilidad diagnóstica de la enolasa neuroespecífica en los derrames pleurales (abstract). Arch Bronconeumol 1991; 27 (supl 1): 84-85.
221. Sánchez Hernández I, Villena Garrido V, Hernández Blasco L, et al. Utilidad diagnóstica del antígeno carbohidrato 125 en derrames pleurales (abstract). Arch Bronconeumol 1991; 27 (supl 1): 85.

222. Villena V, López Encuentra A, Hernández Blasco L, et al. Determination of CEA and CA 15.3 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion (abstract). Eur Respir J 1992; 5 (supl 15): 225s.
223. Echave-Sustaeta J, Villena V, López Encuentra A, Martín Escribano P, Ortuño de Solo B, Estenoz Alfaro J. TPS: A new tumor marker in pleural fluid (abstract). Eur Respir J 1994; 7 (supl 18): 268s.
224. Kandyliis K, Vassilomanolakis M, Baziotis N, et al. Diagnostic significance of the tumor markers CEA, CA 15.3 and CA 125 in malignant effusions in breast cancer. Ann Oncol 1990; 1: 435-438.
225. Durand-Zaleski I, Claude Rymer J, Roudot-Thoraval F, Revuz J, Rosa J. Reducing unnecessary laboratory use with new test request form: example of tumour markers. Lancet 1993; 342: 150-153.
226. Martínez FJ, Villanueva AG, Pickering R, Becker FS, Smith R. Spontaneous hemothorax. Report of 6 cases and review of the literature. Medicine 1992; 71: 354-368.

227. Paricio Nuñez P, Ortega González G, Molina Boix M, Pedro de Lelis F, Madrid Conesa A, Ferrer Puchol MD. Derrame pleural asociado a neoplasia. Revisión de 274 casos. Rev Clín Esp 1984; 174: 223-226.
228. Conde Yagüe R, Ledesma Castaño F, Prieto Ponga S, et al. Células en el líquido pleural. Su valor en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales. Rev Clín Esp 1984; 173: 211-214.
229. Hirsch A, Ruffie P, Nebut M, Bignon J, Chrétien J. Pleural effusion: laboratory tests in 300 cases. Thorax 1979; 34: 106-112.
230. Leslie WK, Kinasewitz GT. Clinical characteristics of the patient with nonspecific pleuritis. Chest 1988; 94: 603-608.
231. Smyrnios NA, Jederlinic PJ, Irwin RS. Pleural effusion in an asymptomatic patient. Spectrum and frequency of causes and management considerations. Chest 1990; 97: 192-196.
232. Marel M, Svandova E. Diskriminacni analyza v diferencialni diagnostice pleuralnich vypotku (abstract). Cas Lek Cesk 1991; 130: 509-512.

233. Perpiñá M, Carrión F, Marco V. Accurate prediction of malignant effusion by discriminant analysis (abstract). Am Rev Respir Dis 1992; 145: A869.
234. Whitaker D, Shilkin KB, Stukey M, Nieuwhof WN. Pleural fluid levels in the diagnosis of malignant mesothelioma. Pathology 1986; 18: 328-329.
235. Mezger J, Calavrezos P, Drings 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.