

Valor pronóstico del antígeno carcinoembrionario hallado en lavados pleurales de pacientes con carcinoma pulmonar

J.M. Galbis Caravajal^a, S. Benlloch Carrión^b, J. Sánchez Payá^c, J.J. Mafé Madueño^a, B. Baschwitz Gómez^a y J.M. Rodríguez Paniagua^a

^aServicio de Cirugía Torácica. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^bUnidad de Investigación. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

^cUnidad de Epidemiología. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante. España.

OBJETIVO: Detectar el marcador tumoral antígeno carcinoembrionario (CEA) en lavados pleurales de pacientes con carcinoma pulmonar sin derrame pleural asociado, en el momento de la cirugía, a fin de estudiar sus posibles implicaciones pronósticas.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional prospectivo que recoge de forma consecutiva a los pacientes intervenidos de carcinoma pulmonar a los que se realizó lavado pleural de la cavidad torácica al finalizar su apertura (grupo de estudio). Se practicaron la misma técnica y medición en pacientes toracotomizados por enfermedades benignas (grupo control). También se cuantificó el valor del CEA sanguíneo preoperatorio.

RESULTADOS: El CEA (mediana) sanguíneo en el grupo de estudio fue de 2,90 ng/ml y en el lavado pleural de 0,40 ng/ml, cifras superiores a las correspondientes del grupo control. Se estableció como punto de corte del CEA en el lavado pleural el valor de 0,30 ng/ml, establecido según la curva de eficacia diagnóstica correspondiente, con una sensibilidad del 68,4% y una especificidad del 35,7%. La gráfica de supervivencia en función de este punto de corte mostró significación estadística ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: Es posible detectar CEA en lavados pleurales de la cavidad torácica en pacientes con carcinoma pulmonar, con valores superiores a los encontrados en pacientes sin enfermedad neoplásica. La medición de dicho valor es un factor pronóstico independiente en la evolución de la enfermedad.

Palabras clave: Antígeno carcinoembrionario. Lavado pleural. Carcinoma pulmonar.

Introducción

El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte por neoplasia en los países desarrollados. El pronóstico es malo, con una supervivencia a los 5 años que no alcanza el 15%, lo que se atribuye al hecho de que no se

Prognostic Value of the Carcinoembryonic Antigen Found in Pleural Lavage Fluid From Patients With Lung Carcinoma

OBJECTIVE: To detect the tumor marker carcinoembryonic antigen (CEA) in pleural lavage fluid taken during surgery from patients with pulmonary carcinoma without associated pleural effusion and assess its possible prognostic implications.

PATIENTS AND METHODS: A prospective, observational study was undertaken to include consecutive patients who underwent surgical treatment for lung carcinoma in which pleural lavage was performed prior to closure of the thoracic cavity (study group). The same techniques and measurements were used in patients undergoing thoracotomy for benign disease (control group). The preoperative blood level of CEA was also quantified.

RESULTS: In the study group, the median CEA levels in blood and pleural lavage fluid were 2.90 ng/mL and 0.40 ng/mL respectively; these figures are higher than those corresponding to the control group. A CEA level of 0.30 ng/mL in pleural lavage fluid was established as a cutoff point, based on the corresponding receiver operating characteristic curve, with a sensitivity of 68.4% and a specificity of 35.7%. A graph of survival in relation to this cutoff point revealed a statistically significant effect ($P < .05$).

CONCLUSIONS: It is possible to detect CEA in pleural lavage fluid from the thoracic cavity of patients with lung carcinoma. The values obtained are higher than those found in fluid from patients without neoplastic disease, and this parameter functions as an independent predictor of disease course.

Key words: Carcinoembryonic antigen. Pleural lavage. Pulmonary carcinoma.

detecta tempranamente y a la imposibilidad de curar a pacientes con enfermedad extendida.

La clasificación tumor, nódulo, metástasis (TNM) es la principal guía en cuanto al pronóstico en el cáncer pulmonar no microcítico¹. Muchos factores biológicos adicionales pueden influir en el pronóstico, y entre ellos destacan los marcadores tumorales circulantes en sangre. Así, numerosos estudios señalan al antígeno carcinoembrionario (CEA) como de especial relevancia en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes².

Correspondencia: Dr. J.M. Galbis Caravajal.
Ayora, 35, 1.º, 1.ª. 46018 Valencia. España.
Correo electrónico: josegalbis@telepolis.com

Recibido: 8-6-2004; aceptado para su publicación: 26-10-2004.

El CEA fue uno de los primeros marcadores evaluados en el carcinoma pulmonar³. Aunque aparece elevado en sangre de sujetos con adenocarcinomas del tracto gastrointestinal, también se encuentran valores elevados en sangre en el 40-80% de los pacientes con cáncer de pulmón, y este antígeno muestra mayor sensibilidad en los adenocarcinomas y estadios avanzados de la enfermedad. De hecho, las concentraciones sanguíneas de CEA se han correlacionado con la extensión y/o progresión de la enfermedad primaria⁴.

La determinación de marcadores tumorales en suero se ha aplicado al diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con neoplasia pulmonar. Aunque se ha prestado atención a la posibilidad de un diagnóstico temprano, la mayor utilidad actual radica en la valoración de la eficacia terapéutica y como indicador de recurrencia o progresión de enfermedad⁵.

Como sabemos, los pacientes con derrame pleural neoplásico presentan valores detectables de marcadores tumorales en líquido pleural, y entre ellos destaca el CEA⁶. Sin embargo, nunca se ha descrito en la bibliografía médica la detección de CEA en lavados pleurales de pacientes con carcinoma pulmonar sin derrame pleural concomitante. Por ello, el objetivo del presente trabajo es demostrar la posibilidad de aislar este marcador tumoral en lavado pleurales, con el fin de establecer su posible significado como valor pronóstico independiente.

Pacientes y métodos

Características de los pacientes

Desde enero de 2000 hasta enero de 2004 se incluyó a un total de 164 pacientes con carcinoma pulmonar potencialmen-

TABLA I
Características de los pacientes del grupo de estudio

Características	Resultados
Sexo	
Varón/mujer	149/15
Edad (años)	63 (55-69) ^a
Procedimiento	
Resección atípica	14
Lobectomía	107
Neumonectomía	36
No resección	7
Histología	
Adenocarcinoma	71
Escamoso	77
Células grandes	7
Otros	9
Estadio	
0	3
Ia	20
Ib	62
IIa	3
IIb	24
IIIa	26
IIIb	19
IV	7
Afectación de pleura visceral	
Sí	49
No	115
Tamaño tumoral medio (cm)	3,5 (2-4,5) ^a

^aDatos correspondientes a la mediana y percentiles 25-75.

te reseables para la realización de un estudio prospectivo. A todos ellos se les realizaron historia clínica, examen físico, analítica completa (incluido CEA preoperatorio), estudios de imagen (radiografía torácica y tomografía computarizada toracoabdominal) y broncoscopia.

Los criterios de inclusión fueron: *a*) presencia de un tumor pulmonar primario; *b*) realizar una toracotomía con intención curativa oncológica; *c*) determinación sérica del CEA la misma mañana de la cirugía; *d*) proceder a lavados de la cavidad torácica tras finalizar la apertura de toracotomía; *e*) pacientes sin insuficiencia renal; *f*) ausencia de citologías positivas para malignidad en los lavados pleurales practicados, y *g*) determinación del CEA en los lavados de la cavidad torácica.

Los criterios de exclusión fueron: *a*) presencia de derrame pleural en las técnicas de imagen y constatación al practicar la apertura de la cavidad torácica, y *b*) existencia de líquido sanguinolento tras llevar a cabo el lavado pleural.

Se formaron 2 grupos de pacientes, definidos como sigue: grupo de estudio, compuesto por pacientes con neoplasia pulmonar que cumplieran los criterios especificados ($n = 164$), y grupo control, formado por pacientes toracotomizados por enfermedades no neoplásicas a los cuales se practicarían lavados pleurales de la cavidad torácica ($n = 30$).

Se realizó un seguimiento de los pacientes, tras cerrar la inclusión de sujetos el 31 de enero de 2004, para conocer el estado en que se hallaban a los 3 meses del cierre (30 de abril de 2004) por llamada telefónica y/o revisión de la historia clínica.

Técnica del lavado pleural

A todos los pacientes se les realizaron lavados de la cavidad pleural tras la apertura de ésta en el acto quirúrgico. La técnica de lavado consistió en introducir 200 ml de suero fisiológico estéril (solución isotónica de cloruro sódico al 0,9%, Braun-Dexon[®]) en la cavidad y recuperar 30 ml con una jeringa urológica al cabo de 2-3 min. La muestra se repartió en tubos de ensayo y se remitió al Servicio de Anatomía Patológica y Laboratorio de nuestro hospital para la determinación de citología y el CEA.

Análisis estadístico

Dada la distribución no paramétrica de las variables cuantitativas, para su descripción se han utilizado la mediana y percentiles 25 y 75. Para la comparación entre grupos se aplicó el test de la U de Mann-Whitney.

A fin de realizar la estimación del punto de corte en los valores del CEA en lavado pleural para utilizarlo como marcador pronóstico se construyó una curva de eficacia diagnóstica.

Para la estimación de la función de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación de las funciones entre grupos se aplicó el test de rangos logarítmicos.

El nivel de significación estadística establecido en los contrastes de hipótesis fue de $p < 0,05$.

Resultados

En todos los pacientes incluidos en el estudio, el aspecto macroscópico del líquido obtenido tras el lavado pleural fue claro, sin que se evidenciara contaminación macroscópica por sangre.

En la tabla I se describen las variables de los sujetos del estudio. En 28 pacientes se administró tratamiento neoadyuvante con quimioterapia, y en 3 con radioterapia.

El CEA (mediana) sanguíneo en el grupo de estudio fue de 2,90 ng/ml y en el lavado pleural de 0,40 ng/ml, cifras superiores a las correspondientes del grupo con-

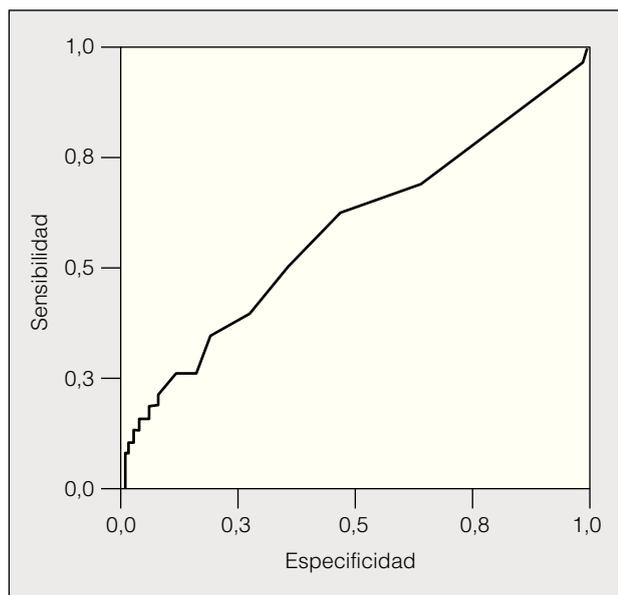


Fig. 1. Curva de eficacia diagnóstica para la elección del punto de corte del antígeno carcinoembrionario en el lavado pleural del grupo de estudio.

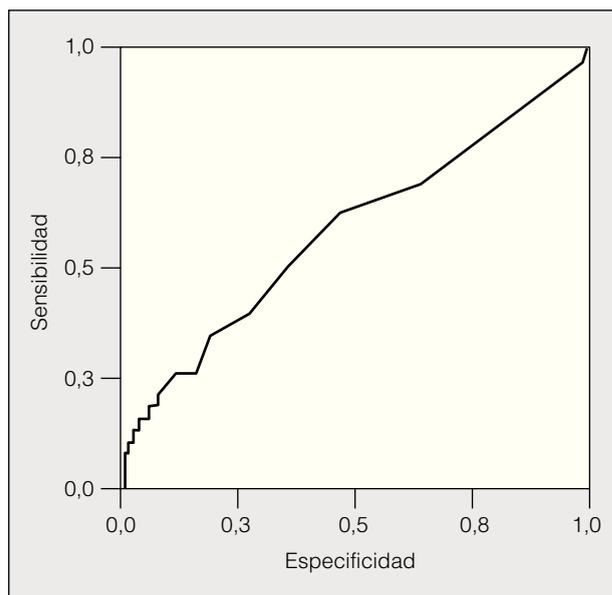


Fig. 2. Curva de supervivencia según el valor del antígeno carcinoembrionario en el lavado pleural ($\leq 0,30\text{ ng/ml}$) ($p = 0,044$). Estimación de la supervivencia según el método de Kaplan-Meier. Comparación de funciones entre grupos con el test de rangos logarítmicos.

trol (0,85 y 0,20 ng/ml, respectivamente). Se estableció como punto de corte el valor de 0,30 ng/ml, según muestra la curva de eficacia diagnóstica (fig. 1), con una sensibilidad del 68,4% y una especificidad del 35,7% (tabla II). Se realizó la curva de supervivencia (fig. 2) del grupo de estudio en función de dicho punto de corte y se observó que mostraba significación estadística ($p = 0,044$).

La mediana de tiempo hasta el fallecimiento del paciente fue de 9,7 meses (percentiles 25-75: 6,6-14,2) en el grupo con CEA en el lavado pleural de 0,30 ng/ml o mayor, y de 23,9 meses (percentiles 25-75: 13,3-26,5) en el grupo en que el valor era inferior a 0,30 ng/ml.

El análisis estadístico univariante no mostró significación (tabla III) entre el valor del CEA en el lavado pleural y la afectación de pleura visceral, el estadio tumoral –estadios iniciales (I y II) o avanzados (III y IV)–, la afectación ganglionar mediastínica (se agrupó la afectación en N0-N1 o N2), el tipo histológico o el tamaño tumoral (se establecieron 2 grupos: mayor o menor de 5 cm).

Discusión

En la bibliografía se han identificado más de 150 factores pronósticos asociados al carcinoma pulmonar e integrados en las características del tumor, del paciente o las medidas terapéuticas aplicadas⁷. La determinación de marcadores tumorales en suero se ha aplicado al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con neoplasia pulmonar. Además, como sabemos, los pacientes con derrame pleural neoplásico presentan valores detectables de marcadores tumorales en el líquido pleural.

Los marcadores tumorales pueden definirse como sustancias o cambios celulares relacionados con el pro-

ceso de transformación neoplásica⁸. Sería deseable llegar a emplear toda esta información de carácter biológico como complemento de la capacidad pronóstica que proporciona el sistema anatómico de estadios TNM⁹.

TABLA II
Relación pacientes vivos/fallecidos en función del punto de corte 0,30 ng/ml del antígeno carcinoembrionario (CEA) en el lavado pleural al cierre del estudio

	CEA en lavado pleural (ng/ml)	
	$\geq 0,30$	$< 0,30$
Fallecidos (n = 38)	68,4% (n = 26)	31,6% (n = 12)
Vivos (n = 126)	64,3% (n = 81)	35,7% (n = 45)
Total (n = 164)	107	57

TABLA III
Análisis univariante de diversos parámetros

Parámetro	Lavado pleural	p
Histológico		0,642
Escamoso	0,4 (0,200-0,500)	
Adenocarcinoma	0,3 (0,200-0,600)	
Estadificación		0,268
Estadios I-II	0,3 (0,200-0,600)	
Estadios III-IV	0,4 (0,200-0,700)	
Afectación pleura visceral		0,57
No (n = 115)	0,350 (0,200-0,575)	
Sí (n = 49)	0,450 (0,200-1,125)	
Afectación ganglionar		0,57
N0-N1 (n = 132)	0,3 (0,200-0,600)	
N2 (n = 32)	0,4 (0,200-0,700)	
Tamaño tumoral (cm)		0,193
< 5 (n = 124)	0,3 (0,200-0,600)	
≥ 5 (n = 40)	0,4 (0,200-0,700)	

Los valores reflejan la mediana del antígeno carcinoembrionario obtenido tras lavados pleurales en ng/ml (percentiles 25-75, promedio ponderado).

De la misma manera, pueden detectarse células malignas en los líquidos pleurales, con una rentabilidad que alcanza el 60%¹⁰. Otras publicaciones dan un paso más y estudian el valor de la citología hallada en lavados pleurales de pacientes sin derrame pleural asociado^{11,12}. Sin embargo, no hay estudios que refieran la detección y el valor de marcadores tumorales hallados en lavados pleurales, objetivo del presente trabajo.

El CEA representa un grupo heterogéneo de proteínas que circulan en una concentración alta en la sangre de pacientes con ciertos tumores malignos, especialmente los de estirpe epitelial. Aunque con una sensibilidad y especificidad bajas para el diagnóstico de las neoplasias pulmonares, valores elevados de este marcador en el momento de diagnosticar la enfermedad se asocian a un peor pronóstico¹³, incluso tras la resección oncológica presuntamente curativa. Dicha conclusión también se extiende a la medición del marcador en el líquido pleural, donde el CEA alcanza una sensibilidad del 49% y una especificidad del 98%¹⁴. Además, se ha demostrado que los pacientes con derrame pleural maligno presentan valores de CEA en el líquido pleural superiores a los de pacientes con otros exudados pleurales¹⁵.

En el presente estudio hemos determinado el CEA en lavados pleurales. También hemos analizado su valor como marcador en lavados pleurales de pacientes con carcinoma pulmonar, en quienes hemos hallado cifras superiores a las encontradas en el grupo control.

Evitamos la contaminación sanguínea de la cavidad torácica tras la apertura de la toracotomía desechando aquellos líquidos sanguinolentos. Además, al cuantificar el CEA sanguíneo preoperatorio (día de la cirugía) y obtener valores distintos que en los lavados reforzamos el hecho de que no había contaminación sanguínea de la muestra pleural.

Uno de los criterios de inclusión de los pacientes fue la presencia de una citología negativa tras los lavados pleurales de la cavidad. Decidimos incorporar tal criterio con la intención de evitar factores de controversia añadidos al homogeneizar al máximo el grupo de estudio.

Tras analizar los resultados del CEA en los lavados pleurales establecimos un punto de corte en 0,30 ng/ml (fig. 1). Al comparar las gráficas de supervivencia (fig. 2) entre los 2 grupos incluidos en el estudio (CEA en lavado pleural $\geq 0,30$ ng/ml o $< 0,30$ ng/ml), los resultados mostraron significación estadística.

Al cierre del estudio 126 pacientes estaban vivos y 38 habían fallecido por causas relacionadas con la neoplasia pulmonar. En el grupo de fallecidos, la mediana de CEA en el lavado pleural fue de 0,916 ng/ml, frente al valor de 0,556 ng/ml encontrado en los pacientes vivos.

Pensamos que el CEA obtenido en los lavados pleurales de los pacientes con carcinoma pulmonar es un dato objetivo más a añadir a los ya existentes y, por lo

tanto, de utilidad para establecer un pronóstico más ajustado de la enfermedad neoplásica.

En definitiva, puede detectarse CEA en lavados pleurales de la cavidad torácica de pacientes con carcinoma pulmonar, quienes presentan valores superiores a los sujetos sin neoplasia pulmonar. La medición de este valor es un factor pronóstico independiente en la evolución de la enfermedad.

Agradecimientos

Los autores expresan su más sincero agradecimiento al personal de enfermería del quirófano de cirugía torácica, sin cuya inestimable y desinteresada colaboración no hubiera podido realizarse la recogida de muestras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*. 1997;11:1710-7.
2. Nisman B, Amir G, Lafair J, Heching N, Lyass O, Peretz T, et al. Prognostic value of cyfra 21-1, TPS and CEA in different histologic types of non-small cell lung cancer. *Cancer Res*. 1999;19:3549-52.
3. Niklinski J, Furman M. Clinical tumour markers in lung cancer. *Eur J Cancer Prev*. 1995;4:129-38.
4. Hotta K, Segawa Y, Takigawa N, Kishino D, Saeki H, Nakata M, et al. Evaluation of the relationship between serum carcinoembryonic antigen level and treatment outcome in surgically resected clinical-stage I patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Res*. 2000;20:2177-80.
5. Villena V, López Encuentra A, Echave J, Martín P, Ortuño B, Estenoz J. Diagnostic value of CA 549 in pleural fluid. Comparison with CEA, CA 15.3 and CA 72.4. *Lung Cancer*. 2003;40:289-94.
6. Salama G, Miédougué M, Rouzaud P, Mauduyt MA, Pujazon M, Vincent C, et al. Evaluation of pleural cyfra 21-1 and carcinoembryonic antigen in the diagnosis of malignant pleural effusions. *Br J Cancer*. 1998;77:472-6.
7. Hirsch F, Franklin WA, Gazdar AF, Bunn P. Early detection of lung cancer: clinical perspectives of recent advances in biology and radiology. *Clin Cancer Res*. 2001;7:5-22.
8. Hernández Hernández JR. Importancia y significado de los marcadores tumorales en neumología. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:485-7.
9. Díez M, Torres A, Maestro ML, Ortega MD, Gómez A, Pollán M, et al. Prediction of survival and recurrence by serum and cytosolic levels of CEA, CA 125 and SCC antigens in resectable non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 1996;73:1248-54.
10. Maskell NA, Butland RJA. BTS guidelines for the investigation of a unilateral pleural effusion in adults. *Thorax*. 2003;58 Suppl 2:17-23.
11. Dresler CM, Fratelli C, Babb J. Prognostic value of positive pleural lavage in patients with lung cancer resection. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:1435-9.
12. Okada M, Tsubota M, Miyamoto Y, Maniwa Y. Role of pleural lavage cytology before resection for primary lung carcinoma. *Ann Surg*. 1999;229:579-84.
13. Rubins JB, Dunitz J, Rubins H, Maddaus MA, Niewoehner DE. Serum carcinoembryonic antigen as an adjunct to preoperative staging of lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998;116:412-6.
14. Hernández L, Espasa A, Fernández C, Candela A, Martín C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Lung Cancer*. 2002;36:83-9.
15. Ferrer Sancho J. Marcadores tumorales en líquido pleural. *Arch Bronconeumol*. 2000;36:295-7.