

Original

Utilidad de la medición de CEA y CA 15-3 en los exudados pleurales no purulentos para diagnosticar malignidad: experiencia de un único centro



José M. Porcel^{a,*}, Carme Civit^a, Aureli Esquerda^b, Antonieta Salud^c y Silvia Bielsa^a

^a Unidad de Medicina Pleural, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Instituto de Investigación Biomédica de Lleida Fundación Dr. Pifarré, IRBLLEIDA, Lérida, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

^c Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lérida, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 19 de noviembre de 2016

Aceptado el 20 de diciembre de 2016

On-line el 23 de febrero de 2017

Palabras clave:

Derrame pleural maligno

CEA

CA 15-3

Marcadores tumorales

Líquido pleural

R E S U M E N

Objetivo: Establecer la rentabilidad diagnóstica de la medición de CEA y CA 15-3 en el líquido pleural (LP) para identificar malignidad, así como el valor adicional de estos marcadores en pacientes con derrame pleural maligno (DPM) y citología pleural falsamente negativa.

Método: Se determinaron las concentraciones de CEA o CA 15-3 en el LP de 1.575 pacientes con exudados no purulentos, de los que 549 tenían DPM demostrados, 284 derrames probablemente malignos y 742 derrames benignos. Se buscaron puntos de corte 100% específicos para dichos marcadores, de forma que no pudieran ser superados por ningún derrame benigno.

Resultados: El 41, 40 y el 60% de los pacientes con DPM tenían concentraciones pleurales elevadas de CEA (>45 ng/mL), CA 15-3 (>77 UI/L), o de alguno de los anteriores, respectivamente. Estos porcentajes fueron del 30, 19 y 41% en los DPM con biopsia pleural positiva y estudios citológicos del LP negativos; y del 24, 13 y 35% en los derrames considerados clínicamente malignos, pero sin demostración citohistológica. Los marcadores tumorales no tuvieron utilidad en linfomas ni mesoteliomas. El área bajo la curva de eficacia diagnóstica (AUC) del CEA fue de 0,819 (IC 95%: 0,793-0,845) y la del CA 15-3 de 0,822 (IC 95%: 0,796-0,847). Globalmente, el uso adicional de los marcadores tumorales incrementó el diagnóstico de malignidad un 14% respecto a la citología pleural de forma aislada.

Conclusiones: La determinación de CEA y CA 15-3 en LP puede complementar a la citología pleural en la identificación de los DPM.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Utility of CEA and CA 15-3 measurements in non-purulent pleural exudates in the diagnosis of malignancy: A single-center experience

A B S T R A C T

Objective: To establish the diagnostic accuracy of pleural fluid (PF) CEA and CA 15-3 in identifying malignancy, and to determine the additional value of these markers in patients with malignant pleural effusions (MPEs) with false negative results from cytological fluid examination.

Methods: PF concentrations of CEA and/or CA 15-3 were determined in 1,575 patients with non-purulent exudates, 549 of whom had confirmed MPEs, 284 probable MPEs, and 742 benign effusions. Tumor marker cut-off points were set to ensure 100% specificity for malignant effusion.

Keywords:

Malignant pleural effusion

CEA

CA 15-3

Tumor markers

Pleural fluid

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jporcel@yahoo.es (J.M. Porcel).

Results: The 41, 40 and 60% of MPE patients had high PF levels of CEA (>45 ng/mL), CA 15-3 (>77 UI/l) or both, respectively. These percentages were 30, 19 and 41% in MPEs with positive pleural biopsy and negative PF cytology; and 24, 13 and 35% in clinical MPEs without histocytological confirmation. Tumor markers were of no value in lymphomas and mesotheliomas. The area-under-the-curve for CEA was 0.819 (95% CI: 0,793-0,845) and for CA 15-3, it was 0.822 (95% CI: 0,796-0,847). The use of tumor markers compared to cytology alone, increased the diagnosis of malignancy by 14%.

Conclusions: Measurements of PF CEA and CA 15-3 may complement pleural cytology in the identification of MPEs.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La forma más sencilla de diagnosticar un derrame pleural maligno (DPM) es demostrar la presencia de células tumorales en el examen citológico del líquido pleural (LP)¹. Desafortunadamente, la rentabilidad de la citología pleural es como máximo del 60% y muy inferior en algunos tipos de tumores, como el carcinoma escamoso de pulmón o el mesotelioma (25-30%)². Por ello, los intentos de obtener un diagnóstico de malignidad en aquellos pacientes con citologías pleurales falsamente negativas, sin necesidad de recurrir a procedimientos invasivos como la biopsia toracoscópica, sigue siendo objeto de numerosas investigaciones. En este sentido, la medición de las concentraciones pleurales de determinados marcadores tumorales clásicos resulta atractiva, por su fácil disponibilidad en la práctica clínica. Sin embargo, no existe acuerdo sobre qué marcadores tumorales serían de mayor utilidad y qué puntos de corte idóneos se deberían aplicar.

El antígeno carcinoembrionario (CEA) ha sido, con diferencia, el marcador más estudiado en LP, seguido de otros como el CYFRA 21-1 y el antígeno carbohidrato 15-3 (CA 15-3). Aunque los resultados muestran que estos marcadores podrían ofrecer información valiosa en algunas situaciones, las guías británicas³ y las españolas¹ desestiman su investigación rutinaria en el LP.

Este estudio representa la serie más extensa publicada en la literatura, procedente de un único centro, sobre la potencial utilidad de la determinación de CEA y CA 15-3 en LP para identificar malignidad en el contexto de un exudado no purulento. Con ello, validamos nuestra experiencia previa⁴ y establecemos el valor adicional de estos marcadores tumorales sobre la citología pleural.

Material y métodos

Se revisó retrospectivamente a todos los pacientes consecutivos con derrame pleural que fueron estudiados mediante una toracocentesis diagnóstica desde agosto del 2003 hasta agosto del 2016 en la Unidad de Medicina Pleural de nuestro hospital, y para los que el clínico responsable solicitó una determinación de CEA o CA 15-3 en el LP. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético local (CEIC-1713).

Variables y criterios diagnósticos

De cada paciente se recogieron los datos demográficos, los resultados analíticos del LP, los estudios anatomopatológicos y el diagnóstico final. Un derrame pleural se definió como maligno si se demostraban células malignas en el LP o en una biopsia pleural. Se consideró que un derrame era probablemente maligno (DPPM) si se cumplían 2 condiciones: a) evidencia de un tumor primario o de metástasis extrapleurales y b) existencia de un exudado pleural con estudios citológicos negativos, que no fuese justificable por causas distintas a la invasión tumoral de la pleura, después de la realización de las pruebas clínicas consideradas pertinentes por el médico responsable y de un tiempo de seguimiento suficiente.

Para el diagnóstico de mesotelioma pleural se exigió siempre la confirmación histológica. Los criterios para diagnosticar derrames pleurales benignos (DPB) fueron los aceptados de forma general⁵.

Medición de marcadores tumorales en el líquido pleural

El CEA y CA 15-3 del LP se midieron por electroquimioluminiscencia en un analizador Elecsys Roche, mediante un kit comercializado (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), siguiendo las instrucciones del fabricante. Los análisis se realizaron en las horas siguientes a la extracción de la muestra de LP. En nuestro laboratorio, los valores séricos normales de CEA son de 0,2-5 ng/mL y los de CA 15-3 de 1-30 UI/mL.

Análisis estadístico

Los datos se expresaron como número y porcentaje con sus correspondientes intervalos de confianza (IC) del 95%, o como mediana y cuartiles 25-75%. Un análisis de las curvas de eficacia diagnóstica (ROC) permitió conocer la rentabilidad de los marcadores tumorales para identificar malignidad, buscando puntos de corte con especificidad del 100% (es decir, ningún DPB podía estar por encima de dicho umbral), cálculos que se obtuvieron excluyendo a los DPPM. Las variables cuantitativas y cualitativas entre los pacientes con DPM, DPPM y DPB se compararon con las pruebas de Kruskal-Wallis y Ji-cuadrado, respectivamente. La frecuencia de marcadores tumorales elevados entre los distintos tipos de tumor se comparó mediante la prueba de Ji-cuadrado con análisis posterior de los residuales estandarizados. La sensibilidad y las razones de verosimilitud se calcularon a través de una tabla de 2 x 2. Los cálculos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 22.0.

Resultados

Población de estudio

Durante el periodo de estudio se identificó a 2.580 pacientes a los que se había solicitado una determinación de CEA o CA 15-3 en LP. Tras excluir 191 empiemas (pus macroscópico) y a 814 sujetos que cumplían criterios de Light para trasudado⁶, la población de estudio quedó constituida por 1.575 pacientes con exudados pleurales no purulentos. De estos, 549 tenían DPM demostrados citohistológicamente, 284 DPPM y 742 DPB (tabla 1).

Eficacia diagnóstica de los marcadores tumorales en el líquido pleural

Las concentraciones medianas de CEA y CA 15-3 en LP fueron significativamente superiores en los DPM que en el resto de grupos, así como en los DPPM respecto a los DPB (tabla 2).

El análisis ROC de la población de DPM y DPB estableció como puntos de corte 100% específicos unas concentraciones pleurales

Tabla 1
Causas de exudado pleural en la población de estudio

Etiología	N (%)
Derrame pleural maligno	549 (35)
Pulmón	214 ^a
Mama	96
Origen desconocido	57
Ovario	45
Gastrointestinal	43
Linfoma	34
Mesotelioma	17
Miscelánea	43
Derrame pleural probablemente maligno	284 (18)
Pulmón	125 ^b
Gastrointestinal	42
Mama	33
Origen desconocido	16
Linfoma	14
Ovario	11
Miscelánea	43
Derrame pleural benigno	742 (47)
Neumonía	177
Insuficiencia cardíaca ^c	129
Tuberculosis	117
Enfermedades del pericardio	66
Idiopáticos	62
Poscirugía cardíaca, torácica o abdominal	55
Embolia pulmonar	29
Trauma	25
Conectivopatías	10
Miscelánea	72

^a Se incluyeron 158 adenocarcinomas, 19 carcinomas escamosos, 19 carcinomas de célula pequeña y 18 no especificados.

^b Se incluyeron 37 adenocarcinomas, 47 carcinomas escamosos, 12 carcinomas de célula pequeña y 30 no especificados.

^c Se trataba de derrames pleurales secundarios a insuficiencia cardíaca, que cumplían criterios de Light (mayormente limítrofes) para exudado.

de CEA > 45 ng/mL y de CA 15-3 > 77 UI/mL. El 41% (IC 95%: 37-45) y 40% (IC 95%: 36-44) de los sujetos con DPM tenían cifras de estos marcadores por encima de dicho umbral, respectivamente. Además, en el 60% (IC 95%: 56-64) de los pacientes con DPM alguno de los 2 marcadores estaba elevado. Aunque la presencia de marcadores elevados en LP resultó un dato definitivo para asegurar la

existencia de un DPM (razones de probabilidad positivas infinitas), su ausencia no modificó sustancialmente la probabilidad de cáncer (razones de probabilidad negativas de 0,59 y 0,60 para CEA y CA 15-3, respectivamente, lo que implicaría un descenso absoluto de probabilidad de solo un 15% aproximadamente). Las áreas bajo la curva (AUC), como medida de eficacia discriminadora, fueron de 0,819 (IC 95%: 0,793-0,845) para el CEA y de 0,822 (IC 95%: 0,796-0,847) para el CA 15-3.

Marcadores tumorales en derrames malignos con estudios citológicos negativos

En el subgrupo de pacientes con DPM demostrado mediante biopsia pleural, pero con estudios citológicos del LP negativos, el CEA, CA 15-3 o su combinación con una regla en «o» (donde un resultado se consideró positivo si cualquiera de los 2 marcadores estaba por encima del punto de corte diagnóstico) clasificaron correctamente como malignos al 30, 19 y 41% de los casos. Estos porcentajes no difirieron significativamente en la población de pacientes con DPPM que, por definición, también presentaba negatividad en los exámenes citológicos del LP (24, 13 y 35%, respectivamente) (tabla 3).

Marcadores tumorales en distintos tipos de tumor primario

La rentabilidad de los marcadores tumorales del LP varió en función del tumor primario (tabla 4). Destacó la sensibilidad diagnóstica del CA 15-3 en tumores de ovario (79%), así como la de la combinación con una regla en «o» de CEA y CA 15-3 en adenocarcinomas gastrointestinales (83%), de ovario (81%) y pulmón (73%). Por el contrario, la utilidad de estos 2 marcadores combinados fue prácticamente nula en linfomas y mesoteliomas (3 y 18%, respectivamente).

Sensibilidad diagnóstica del uso conjunto de la citología y los marcadores tumorales

La sensibilidad global de los estudios citológicos del LP fue del 60% (IC 95%: 57-64), mientras que la de la combinación con una regla en «o» de CEA y CA 15-3 fue del 49% (IC 95%: 46-52). Cuando

Tabla 2
Características demográficas y concentraciones pleurales de los marcadores tumorales en los grupos de estudio

Variable	DPM	DPPM	DPB	p
Edad, años	70 (59-79)	70 (61-79)	69 (50-80)	0,60
Sexo varón, n (%)	274 (50)	163 (57)	483 (65) ^a	<0,01
CEA, ng/mL	18,7 (1,8-180,9) ^a	4 (1,2-37,8) ^a	1,2 (0,7-1,8) ^a	<0,01
CA 15-3, UI/mL	46,9 (16,4-160,5) ^a	16 (10,7-33,4) ^a	11,9 (7,8-17,5) ^a	<0,01

Los datos se expresan como mediana (cuartiles) o número (porcentaje), según corresponda.

DPB: derrame pleural benigno; DPM: derrame pleural maligno; DPPM: derrame pleural probablemente maligno.

^a Diferencias estadísticamente significativas respecto al resto de los grupos.

Tabla 3
Sensibilidad del CEA y CA 15-3 pleurales en diferentes grupos de pacientes con derrame maligno

Marcador	DPM	DPM con citología del LP negativa ^a	DPPM	p ^b
CEA >45 ng/mL	226 de 549 41% (37-45)	14 de 46 30% (19-45)	67 de 283 24% (19-29)	0,324
CA 15-3 >77 UI/mL	202 de 506 40% (36-44)	8 de 42 19% (10-33)	32 de 253 13% (9-17)	0,262
CEA >45 ng/mL o CA 15-3 >77 UI/mL	317 de 527 60% (56-64)	18 de 44 41% (28-56)	92 de 261 35% (30-41)	0,470

Los datos se expresan en valores absolutos y sus correspondientes porcentajes, con los intervalos de confianza del 95%.

DPM: derrame pleural maligno; DPPM: derrame pleural probablemente maligno; LP: líquido pleural.

^a Subgrupo de pacientes con DPM demostrado mediante biopsia pleural, pero con estudios citológicos del LP negativos.

^b Para la comparación entre DPM con citología negativa y DPPM.

Tabla 4
Sensibilidad del CEA y CA 15-3 del líquido pleural en derrames malignos, según el tipo de tumor primario

Tipo de tumor	CEA >45 ng/mL (%)	CA 15-3 >77 UI/mL (%)	CEA >45 ng/mL o CA 15-3 >77 UI/mL (%)
Pulmón, adenocarcinoma	101 de 158 (64) ^a	66 de 145 (46)	113 de 154 (73) ^a
Pulmón, escamoso	6 de 19 (32)	6 de 17 (35)	8 de 17 (47)
Pulmón, célula pequeña	7 de 19 (37)	3 de 17 (18) ^b	8 de 18 (44)
Pulmón, no especificado	10 de 18 (56)	6 de 17 (35)	12 de 18 (67)
Mama	34 de 96 (35)	50 de 96 (52) ^a	60 de 96 (63)
Origen desconocido	29 de 57 (51)	19 de 53 (36)	37 de 56 (66)
Ovario	1 de 45 (2) ^b	33 de 42 (79) ^a	34 de 42 (81) ^a
Gastrointestinal	34 de 43 (79) ^a	11 de 34 (32)	34 de 41 (83) ^a
Linfoma	1 de 34 (3) ^b	0 de 33 (0) ^b	1 de 33 (3) ^b
Mesotelioma	0 de 17 (0) ^b	3 de 17 (18) ^b	3 de 17 (18) ^b
Miscelánea	3 de 43 (7) ^b	5 de 34 (15) ^b	7 de 34 (21)

Todas las $p < 0,01$.

^a Porcentajes significativamente superiores al resto de los tumores.

^b Porcentajes significativamente inferiores al resto de los tumores.

se consideraron los resultados de ambas pruebas (citología positiva o marcadores por encima del punto de corte diagnóstico), la sensibilidad para identificar la naturaleza maligna de un derrame se elevó al 74% (IC 95%: 71-77).

Discusión

Este estudio muestra que la determinación de CEA y CA 15-3 en LP es capaz de identificar el origen tumoral de más de un tercio de DPM con estudios citológicos negativos. La utilidad de estos marcadores es mayor en el caso de adenocarcinomas gastrointestinales, de ovario o de pulmón que metastatizan a pleura y despreciable en el caso de linfomas y mesoteliomas.

El CEA ha sido el marcador tumoral más estudiado en el LP. Se han publicado 3 metaanálisis sobre su potencial interés diagnóstico, que incluyeron 15, 45 y 49 estudios cada uno⁷⁻⁹. Sus resultados, junto con los de otros 3 metaanálisis referentes al uso del CA 15-3 pleural⁹⁻¹¹ se resumen en la tabla 5. Recientemente, en un estudio chino de 601 pacientes con DPM y 538 con DPB se describió una sensibilidad del CEA pleural del 69% y una especificidad del 82%, con una AUC de 0,740¹².

En conjunto, las sensibilidades agrupadas de estos marcadores son muy parecidas a las de la citología del LP, pero, a diferencia de esta última, no se alcanzan especificidades absolutas con los puntos de corte (variados) propuestos. Este hecho deja un margen de incertidumbre en la interpretación de los valores de CEA o CA 15-3 que reduce su aplicabilidad clínica. Además, en los estudios previos el grupo de DPB ha incluido siempre un porcentaje no despreciable de trasudados cardíacos y de empiemas; derrames que, en la práctica, no ofrecen problemas de diagnóstico diferencial con los DPM. Estas 2 limitaciones, la selección de puntos de corte del marcador tumoral que no tienen una especificidad absoluta y la inclusión de etiologías de derrame fácilmente identificables desde el punto de vista clínico, se han solventado en el presente estudio. Seleccionar, no obstante, puntos de corte 100% específicos reduce la sensibilidad de cualquier prueba; en este caso, el porcentaje de pacientes con DPM que superaron el umbral establecido para cada marcador tumoral

individual, que fue de alrededor del 40%. Sin embargo, el uso combinado de los 2 marcadores tumorales con una regla en «o» elevó la sensibilidad para detectar DPM hasta el 60%.

Finalmente, pocos estudios han ofrecido datos sobre el valor del CEA o CA 15-3 en DPPM o DPM con estudios citológicos negativos^{4,13,14}. En realidad, este es el núcleo de pacientes en el que medir los marcadores tumorales en el LP tiene un interés práctico, ya que en aquellos con citologías pleurales positivas el diagnóstico de malignidad ya se ha establecido de forma definitiva. En este sentido, el comportamiento de los marcadores tumorales en los DPM con citología pleural negativa y en los DPPM fue similar: la combinación con una regla en «o» del CEA y CA 15-3 pleurales permitió clasificar como malignos el 41 y el 35% de estos casos, respectivamente.

Las fortalezas expuestas de este estudio no esconden sus limitaciones. Se trata de una evaluación retrospectiva de un único centro, cuyos resultados deberían validarse en poblaciones independientes de otros centros. No obstante, hemos podido confirmar los datos que obtuvimos previamente en un estudio realizado en fechas anteriores al actual⁴, lo que, en cierto modo, constituiría una validación. Otra potencial limitación se refiere a la posibilidad de que algún derrame «paramaligno» (es decir, no relacionado directamente con la invasión tumoral de la pleura en un paciente con cáncer) se hubiese incluido erróneamente en el grupo de DPPM. Aunque se fue estricto en la definición clínica de DPPM para intentar evitar este hecho, este grupo de pacientes no fue estudiado con una pleuroscopia confirmatoria. En cualquier caso, la similitud en el comportamiento de los marcadores tumorales del LP entre el grupo de DPM con citología negativa y el de DPPM aboga por una clasificación mayoritariamente correcta de estos últimos.

En conclusión, la determinación de CEA y CA 15-3 en LP, haciendo uso de puntos de corte 100% específicos, añade información clínica valiosa al incrementar nuestra capacidad para identificar DPM, sin que ello sea óbice para obtener la necesaria confirmación citohistológica en aquellos pacientes subsidiarios de recibir un tratamiento oncológico activo.

Tabla 5
Metaanálisis de la eficacia diagnóstica de CEA y CA 15-3 pleural para identificar malignidad

Estudio	Marcador	N.º de estudios/DPM/DPB	Sensibilidad en %	Especificidad en %	AUC
Gu et al. ⁷	CEA	15/1.404/1.543	46	97	0,77
Shi et al. ⁸	CEA	45/2.834/3.251	54	94	0,77
Nguyen et al. ⁹	CEA	49/NR/NR	55	96	0,81
	CA 15-3		51	98	0,78
Liang et al. ¹⁰	CA 15-3	11/819/966	51	96	0,73
	CEA + CA 15-3	3/208/366	66	98	0,88
Wu et al. ¹¹	CA 15-3	21/1472/1414	58	91	0,84

AUC: área bajo la curva; DPB: derrames pleurales benignos; DPM: derrames pleurales malignos; NR: no reportado.

Autoría/colaboradores

Diseño y concepción: J.M. Porcel. Recogida y análisis de datos: C. Civit, A. Esquerda, A. Salud, S. Bielsa. Interpretación de los datos: J.M. Porcel, S. Bielsa. Redacción del borrador: J.M. Porcel. Revisión crítica y aprobación de la versión final del manuscrito: J.M. Porcel, C. Civit, A. Esquerda, A. Salud, S. Bielsa.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Villena V, Cases E, Fernández A, de Pablos A, Pérez-Rodríguez E, Porcel JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. Arch Bronconeumol. 2014;50:235–49.
- Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiología del derrame pleural: análisis de más de 3000 toracocentesis consecutivas. Arch Bronconeumol. 2014;50:161–5.
- Hooper C, Lee YC, Maskell N, BTS Pleural Guideline Group. Investigation of a unilateral pleural effusion in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax. 2010;65 Suppl 2:ii4–17.
- Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, cancer antigen 125, carbohydrate antigen 15-3, and cytokeratin 19 fragments) in pleural fluid for the differential diagnosis of benign and malignant effusions. Chest. 2004;126:1757–63.
- Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. Dis Mon. 2013;59:29–57.
- Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med. 1972;77:507–13.
- Gu P, Huang G, Chen Y, Zhu C, Yuan J, Sheng S. Diagnostic utility of pleural fluid carcinoembryonic antigen and CYFRA 21-1 in patients with pleural effusion: A systematic review and meta-analysis. J Clin Lab Anal. 2007;21:398–405.
- Shi HZ, Liang QL, Jiang J, Qin XJ, Yang HB. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignant pleural effusion: A meta-analysis. Respirology. 2008;13:518–27.
- Nguyen AH, Miller EJ, Wichman CS, Berim IG, Agrawal DK. Diagnostic value of tumor antigens in malignant pleural effusion: A meta-analysis. Transl Res. 2015;166:432–9.
- Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: A meta-analysis. Thorax. 2008;63:35–41.
- Wu Q, Li M, Zhang S, Chen L, Gu X, Xu F. Clinical diagnostic utility of CA 15-3 for the diagnosis of malignant pleural effusion: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2015;9:232–8.
- Li H, Huang L, Tang H, Zhong N, He J. Pleural fluid carcinoembryonic antigen as a biomarker for the discrimination of tumor-related pleural effusion. Clin Respir J. 2015, <http://dx.doi.org/10.1111/crj.12431> [Epub ahead of print].
- Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vilà S, et al. Diagnostic utility of CYFRA 21-1, carcinoembryonic antigen, CA 125, neuron specific enolase, and squamous cell antigen level determinations in the serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Cancer. 1999;86:1488–95.
- Villena V, López-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martín-Escribano P, Ortuño-de-Solo B, Estenoz-Alfaro 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.