

# Artigo Original

## Avaliação dos valores sérico e pleural dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em portadores de derrame pleural\*

Evaluation of serum and pleural levels of the tumor markers CEA, CYFRA21-1 and CA 15-3 in patients with pleural effusion

Isabella Coimbra Wagner<sup>1</sup>, Murilo José de Barros Guimarães<sup>2</sup>, Lilian Karine Neves da Silva<sup>3</sup>, Francisco Montenegro de Melo<sup>4</sup>, Maria Tereza Cartaxo Muniz<sup>5</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Dosar os marcadores tumorais antígeno carcinoembrionário (CEA), fragmento da citoqueratina 19 (CYFRA21-1) e antígeno glicossídico associado a tumor 15-3 (CA 15-3) em sangue e líquido pleural de portadores de derrames pleurais benignos e malignos, avaliando a sensibilidade de cada um deles nesses fluidos. **Métodos:** Avaliamos prospectivamente 85 pacientes com derrame pleural. O estudo do líquido pleural obedeceu a critérios determinados pela literatura. A dosagem dos marcadores foi realizada por eletroquimioluminescência. A sensibilidade foi determinada sob a condição de que a especificidade fosse  $\geq 90\%$ . **Resultados:** Foram diagnosticados 36 casos malignos (42,4%), 30 benignos (35,3%); em 19 pacientes (22,3%), o diagnóstico foi inconclusivo. Nos casos malignos, os valores de CEA e CYFRA21-1 foram maiores no líquido pleural do que no sangue, fato não observado para o CA 15-3. Nos casos benignos, os valores do CYFRA21-1 foram maiores no líquido pleural do que no soro, enquanto que para o CEA e o CA 15-3, ocorreu o oposto. Todos os marcadores apresentaram diferença significativa entre os casos malignos e benignos, em líquido pleural e soro. Foi encontrada sensibilidade para CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 no líquido pleural de 69,4%, 69,4% e 66,7%, respectivamente e quando associados, foi 80,6%. No soro, a sensibilidade foi 57,1, 71,4 e 48,6% para CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3, respectivamente, e quando associados, foi 77%. **Conclusão:** Os resultados sugerem que a utilização desses marcadores pode ser útil na diferenciação entre derrames pleurais malignos e benignos.

**Descritores:** Marcador tumoral biológico; CYFRA 21-1; CEA; Derrame pleural.

### Abstract

**Objective:** To determine the levels of the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1) and carbohydrate antigen 15-3 (CA 15-3) in the blood and pleural fluid of patients with benign or malignant pleural effusion, evaluating the sensitivity of each marker in these fluids. **Methods:** We prospectively evaluated 85 patients with pleural effusion. The study of the pleural fluid observed the criteria established in the literature. Levels of the markers were determined using electrochemiluminescence. The sensitivity was determined on the condition that the specificity was  $\geq 90\%$ . **Results:** Of the 85 cases, 36 (42.4%) were malignant, 30 (35.3%) were benign, and the results were inconclusive in 19 (22.3%). In the malignant cases, the CEA and CYFRA21-1 levels were higher in the pleural fluid than in the blood, which was not observed for CA 15-3. In the benign cases, the CYFRA21-1 levels were higher in the pleural fluid than in the blood, whereas the opposite was found for CEA and CA 15-3. There were significant differences between malignant and benign cases for all markers, in pleural fluid and blood. In the pleural fluid, the sensitivity of CEA, CYFRA21-1 and CA 15-3 was 69.4, 69.4 and 66.7%, respectively, and the combined sensitivity was 80.6%. In the blood, the sensitivity was 57.1%, 71.4% and 48.6% for CEA, CYFRA21-1 and CA 15-3, respectively, and the combined sensitivity was 77%. **Conclusion:** The results suggest that these markers might be useful in the differentiation between malignant and benign pleural effusion.

**Keywords:** Biological tumor marker; Cyfra 21.1; CEA; CA 15.3; Pleural effusion.

\* Trabalho realizado no Pavilhão Carlos Chagas, Hospital Universitário Oswaldo Cruz, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Pernambuco – UPE – Recife (PE) Brasil.

1. Mestre em Ciências Médicas pela Universidade de Pernambuco - UPE - Recife (PE), Brasil.

2. Mestre em Medicina Interna pela Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Recife (PE), Brasil.

3. Acadêmica do curso de Medicina da Universidade de Pernambuco - UPE - Recife (PE), Brasil.

4. Doutorando do Curso de Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE - Recife (PE), Brasil.

5. Doutora em Biologia Molecular pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP - São Paulo (SP), Brasil.

Endereço para correspondência: Isabella Coimbra Wagner, Rua Antônio Rabelo, 245, Madalena, CEP 506110-110, Recife, PE, Brasil.

Tel/Fax 55 81 34235106. E-mail: isabella.coimbra@uol.com.br

Recebido para publicação em 5/1/2006. Aprovado, após revisão, em 31/7/2006.

## Introdução

O diagnóstico etiológico dos derrames pleurais é, freqüentemente um problema na prática clínica, sobretudo no que diz respeito à diferenciação entre derrames pleurais malignos e benignos, devido à significativa diferença no tratamento e prognóstico envolvidos.<sup>(1)</sup> Estatísticas norte-americanas apresentam o significativo número de mais de 1.000.000 casos novos de derrame pleural/ano, e destes, cerca de 200.000 estão associados a doença maligna.<sup>(2,3)</sup> A maioria das neoplasias pode causar derrame pleural durante sua evolução. O câncer de pulmão é a doença maligna mais freqüentemente associada à presença de derrame pleural, sendo responsável por até 30% dos casos de derrame pleural maligno.<sup>(4)</sup> Em seguida, por ordem de freqüência, estão o câncer de mama e os linfomas, que, associados ao câncer de pulmão, representam 68% dos derrames pleurais malignos.<sup>(3)</sup> O estudo citopatológico do líquido pleural é o método diagnóstico mais utilizado na identificação dos derrames pleurais malignos, com sensibilidade em torno de 50%, podendo ser esta acrescida em até 30%, com a realização de biópsia de pleura por agulha.<sup>(1,5)</sup> Devido à baixa sensibilidade, a investigação pode ser inconclusiva, quanto à identificação de malignidade, e pode haver necessidade de procedimentos invasivos como a toracoscopia.<sup>(2,3)</sup>

Na tentativa de melhorar a identificação dos casos malignos, vários estudos relataram a utilidade de marcadores tumorais bioquímicos.<sup>(6-9)</sup> Esses marcadores tumorais são macromoléculas produzidas por células neoplásicas ou aumentadas em sua produção na presença de neoplasia,<sup>(10)</sup> e que podem ser detectadas em vários espécimes biológicos como sangue, líquido de serosas e fragmento de tecidos.<sup>(8)</sup> Os marcadores apresentam sensibilidade e especificidade diferentes, de acordo com o tipo histológico do tumor primário. Assim, o fragmento da citoqueratina 19 (CYFRA21-1) apresenta boa sensibilidade para o carcinoma broncogênico de células não pequenas, sobretudo do tipo escamoso<sup>(5,11)</sup>; o antígeno glicosídico associado a tumor 15-3 (CA 15-3) encontra-se freqüentemente elevado em pacientes com câncer de mama avançado<sup>(11)</sup>; e o antígeno carcinoembrionário (CEA) está elevado em várias doenças malignas, especialmente as de linhagem epitelial.<sup>(8)</sup> Estudos mostram que a associação de marcadores tumorais melhora a sensibilidade destes no diagnóstico de derrames malignos.

Apesar dos estudos presentes na literatura internacional, poucos são os trabalhos nacionais publicados, envolvendo marcadores tumorais bioquímicos em líquido pleural associado a neoplasias torácicas,<sup>(6,12)</sup> e não encontramos relatos da determinação deles em mais de um material biológico, simultaneamente. Assim sendo, nosso objetivo foi avaliar a determinação dos marcadores tumorais CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 em líquido pleural e sangue de portadores de derrame pleural sem investigação diagnóstica prévia, para avaliar sua utilidade como método auxiliar na diferenciação entre os casos benignos e malignos.

## Métodos

### *População estudada*

A população foi constituída de uma amostra consecutiva de 85 pacientes, encaminhados a um serviço de pneumologia de hospital universitário, para investigação de derrame pleural, em um período de oito meses. Todos os pacientes aceitaram participar do estudo e assinaram termo de consentimento. Três pacientes não aceitaram realizar coleta de sangue, porém concordaram em participar com material coletado na punção pleural. Os pacientes não tiveram estudo prévio do derrame pleural, nem estavam em tratamento quimioterápico ou radioterápico para doença maligna, ou medicamentoso para tuberculose. As informações foram colhidas através de preenchimento de questionário previamente estabelecido com informações de dados pessoais (idade, sexo, profissão), tabagismo (atual ou passado),<sup>(13)</sup> aspecto do líquido pleural, sintomas respiratórios, informações de doenças atuais ou prévias, exames complementares, uso atual ou recente de medicações. Foram utilizados os critérios de Light<sup>(14)</sup> para diferenciação entre exsudatos e transudatos. O derrame foi considerado maligno quando o estudo citopatológico do líquido pleural ou anatomopatológico dos fragmentos de pleura identificaram malignidade. O derrame pleural foi considerado benigno quando o estudo citopatológico do líquido pleural ou anatomopatológico da pleura foram negativos para malignidade, e também quando o acúmulo do líquido pleural esteve associado às seguintes condições:

- a) Derrame parapneumônico ou empiema, segundo Light;<sup>(15)</sup>

- b) Tuberculose: pacientes cuja biópsia evidenciou achados sugestivos de tuberculose em atividade com presença de granuloma caseoso e na citologia do líquido pleural houve predomínio linfocitário ou dosagem de adenosina deaminase > 40 U;
- c) Insuficiência cardíaca congestiva: o estudo do líquido evidenciou transudato ou exsudato, em pacientes portadores de insuficiência cardíaca descompensada; e
- d) Hepatopatia: derrame pleural transudativo em hepatopata, sem outra causa identificável para o derrame pleural.

O derrame pleural foi considerado inconclusivo, quando o estudo citopatológico do líquido pleural e exame morfológico da pleura não identificaram a causa do derrame pleural. Esses casos não entraram na determinação dos marcadores.

### **Coleta do material biológico**

Foi realizada simultaneamente a retirada de sangue para dosagem dos marcadores tumorais e dosagens bioquímicas de desidrogenase láctica, albumina e proteínas totais. A coleta do líquido pleural foi executada através de punção torácica percutânea e encaminhada para as dosagens bioquímicas, leucometria, culturas e citologia oncológica. Nos exsudatos foi realizada biópsia pleural para estudo anatomopatológico. Soro e líquido pleural foram armazenados em alíquotas de 10 mL em freezer a -80 °C para determinação dos marcadores tumorais.

### **Determinação dos marcadores tumorais**

Foi realizada pelo método de eletroquimioluminescência, em aparelho Elecsis2010 Roche® utilizando kits comerciais para CYFRA21-1, CA 15-3 e CEA. Quando a dosagem ultrapassou o limite superior de detecção do método, foi realizada diluição de 1/100. Os valores estabelecidos para os respectivos marcadores no soro (segundo fabricante) foram: CEA = até 5 ng/mL, CYFRA21-1 = até 3 ng/mL, CA 15-3 = até 40 ng/mL.

### **Metodologia estatística**

Na análise dos dados, a associação entre variáveis categóricas foi avaliada pelo teste exato de Fisher-Freeman-Halton.<sup>(16)</sup> A comparação entre os valores de cada marcador, em líquido e soro, foi

realizada através do teste (não paramétrico) do sinal. A comparação dos valores de dois marcadores, tanto no líquido, quanto no soro, foi realizada através do teste de Mann-Whitney. Para estabelecer a sensibilidade de cada marcador, foi determinado um ponto de corte para cada um deles, através de curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC), sob a condição de que a especificidade fosse igual ou maior que 90,0%. Na construção das curvas ROC, os pacientes com derrame maligno foram considerados como casos e os pacientes com derrame benigno, controles. A utilidade da combinação dos três marcadores para discriminar derrames malignos de benignos foi avaliada mediante a construção de modelo de regressão logística multivariada.<sup>(17)</sup> Na construção desses modelos, os três marcadores foram considerados como variáveis independentes. A variável resposta foi composta pelas duas categorias de derrame pleural (maligno ou benigno), sendo derrame maligno a categoria de interesse do ponto de vista de previsão. Em todos os testes, um valor menor que 5% foi utilizado como evidência para a rejeição da hipótese de nulidade.

### **Aspectos éticos**

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do hospital, sob o nº 196/96.

### **Resultados**

Dos 85 pacientes estudados, foram diagnosticados como portadores de derrame pleural maligno 36 (42,4%), benigno 30 (35,3%) e inconclusivo 19 (22,3%).

A Tabela 1 mostra a distribuição quanto à idade e sexo dos pacientes. O diagnóstico etiológico dos derrames pleurais, encontra-se no Tabela 2.

**Tabela 1** - Idade (média e desvio padrão) e distribuição quanto ao sexo de acordo com o diagnóstico final.

	Diagnóstico do derrame pleural		
	Maligno (n = 36)	Benigno (n = 30)	Inconclusivo (n = 19)
Variável			
Idade (anos)	58,9 (14,3)	40,9 (18,6)	56,9 (19,0)
Gênero			
Masculino	18 (37,5%)	18 (37,5%)	12 (25,0%)
Feminino	18 (48,7%)	12 (32,4%)	7 (18,9%)

Os casos inconclusivos não foram avaliados. Aproximadamente 27% dos casos malignos estiveram associados aos tumores de pulmão e 13,8% aos tumores de mama. Nos casos benignos, houve prevalência da tuberculose. A citologia do líquido pleural proporcionou diagnóstico em 25 (69,4%) dos derrames pleurais malignos.

A Tabela 3 mostra os valores da mediana, do primeiro e terceiro quartis dos marcadores tumorais, obtidos no soro e líquido pleural, nos casos malignos e benignos.

Nos pacientes com derrame pleural maligno, os valores de CYFRA21-1 e CEA foram significativamente maiores no líquido pleural do que no soro (Teste do sinal:  $p < 0,001$  e  $p = 0,014$ , respectivamente), mas não houve diferença estatisticamente

significante entre os valores de CA 15-3 no soro e líquido pleural (teste do sinal:  $p = 1,00$ ).

Nos casos de derrame pleural benigno, os valores de CYFRA21-1 foram significativamente maiores no líquido pleural do que no soro (teste do sinal:  $p < 0,001$ ). Por outro lado, os valores do CEA e do CA 15-3 foram significativamente menores no líquido pleural.

Quando comparados os valores do CYFRA21-1, CEA e CA 15-3 dosados no soro e líquido pleural houve diferença estatisticamente significativa entre os casos malignos e os benignos, tanto em soro como no líquido pleural (teste de Mann-Whitney:  $p < 0,001$ ). A exceção foi o CA 15-3 para o soro ( $p = 0,045$ ).

A sensibilidade e especificidade de cada marcador estão representadas na Tabela 4. Os pontos de corte foram escolhidos a partir das curvas ROC de cada um deles, sob a condição de que a especificidade fosse  $\geq 90\%$ . Sob essa condição, verifica-se que, no líquido pleural, os marcadores CYFRA21-1 e CEA juntos atingiram, ambos, a maior sensibilidade (69,4%). Quando os três marcadores foram combinados, a sensibilidade aumentou para 80,6%.

No sangue, a maior sensibilidade foi de 71,4%, atingida pelo CYFRA21-1. Quando os três marcadores foram combinados, a sensibilidade aumentou para 77%.

Os valores dos três marcadores, em soro e líquido pleural, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os pacientes fumantes, ex-fumantes e não-fumantes (teste de Kruskal-Wallis;  $p > 0,462$  em todas as comparações).

## Discussão

O adequado reconhecimento da malignidade pleural é fundamental, pois, em contraposição ao prognóstico dos casos benignos, a sobrevida média

**Tabela 2** - Distribuição dos derrames pleurais malignos e benignos de acordo com a etiologia.

Causas	n
Malignos	35
Secundário a carcinomas	
Pulmão	10
Mediastino	1
Próstata	2
Rim	1
Mama	5
SOE (sem outra especificação)	9
Secundários a outras linhagens	
Linfoma	2
Mesotelioma	3
Melanoma	1
SOE (sem outra especificação)	2
Benignos	30
Tuberculose	22
Infecções inespecíficas	4
Hepatopatias	2
Cardiopatias	2

**Tabela 3** - Mediana, primeiro e terceiro quartis dos marcadores CYFRA, CEA e CA15.3, obtidos em soro e líquido pleural dos pacientes com derrame pleural maligno ou benigno.

Marcador	Derrame Pleural							
	Maligno - material biológico				Benigno - material biológico			
	Líquido pleural (n=36)		Soro (n=35)		Líquido pleural (n=30)		Soro (n=28)	
	Mediana	Q1-Q3	Mediana	Q1 - Q3	Mediana	Q1-Q3	Mediana	Q1-Q3
CYFRA 21.1	101,1	25,2-478,3	6,4	2,4-17,3	12,2	6,9-23,2	1,0	0,7-1,9
CEA	27,6	0,8-496,8	4,6	1,0-17,7	0,4	0,2-1,2	0,9	0,3-1,7
CA 15,3	43,9	19,4-167,4	28,6	13,6-81,3	15,9	9,0-20,7	19,8	15,5-23,2

**Tabela 4** – Ponto de corte, sensibilidade e especificidade dos marcadores CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 de acordo com o material biológico.

Material biológico	Marcador	Ponto de Corte	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
L. pleural	CYFRA21-1	34,99	69,4	90,0
	CEA	1,86	69,4	90,0
	CA 15-3	22,38	66,7	90,0
	CYFRA21-1 + CEA + CA 15-3	0,333*	80,6	90,0
Soro	CYFRA21-1	3,12	71,4	93,0
	CEA	3,35	57,1	93,0
	CA 15-3	30,86	48,6	93,0
	CYFRA21-1 + CEA + CA 15-3	0,554*	77,0	93,0

\*probabilidade estimada pelo modelo de regressão logística.

nos derrames malignos é de 03 a 06 meses.<sup>(18)</sup> A toracocentese com estudo citopatológico do líquido pleural, principal método diagnóstico, apresenta grande variação na sensibilidade (40 a 60%),<sup>(1,2,18)</sup> sendo esta acrescida em até 7%, com a biópsia da pleura.<sup>(14)</sup> Procedimentos cirúrgicos (toracoscopia e toracotomia) apresentam melhor sensibilidade diagnóstica para os casos malignos (90%), porém são caros e não estão disponíveis em todos os centros médicos.<sup>(20)</sup>

No presente trabalho, dos 85 pacientes estudados, 92,9% apresentaram exsudato pleural. Houve discreto predomínio do derrame pleural maligno (42,4%), em relação ao benigno (35,3%). Estes resultados foram semelhantes aos encontrados na literatura, refletindo a frequência do derrame pleural neoplásico, que pode chegar a 50% dos exsudatos pleurais.<sup>(21)</sup> É provável que distribuição encontrada esteja relacionada ao fato de que esta pesquisa foi realizada em serviço que é referência regional para diagnóstico e tratamento de tumores torácicos, podendo este fato propiciar seleção dos casos encaminhados. Vinte e dois (76%) dos casos benignos foram secundários à tuberculose. Esse fato reflete a alta prevalência da doença no Brasil, sendo a forma pleural a apresentação mais frequente de tuberculose extra-pulmonar.<sup>(22,23)</sup> Essa alta prevalência entre os exsudatos pleurais benignos também foi encontrada em outros estudos.<sup>(20,24,25)</sup> Em 19 casos (22,3%), não foi possível fazer a diferenciação entre benignidade e malignidade. Resultados semelhantes foram descritos por alguns autores. Segundo estes, cerca de 20% dos derrames pleurais permanecem sem diagnóstico, após estudo citopatológico do líquido e biópsia da pleura.<sup>(26)</sup>

A dificuldade em estabelecer o diagnóstico diferencial entre benignos e malignos representa grande problema no estudo dos derrames pleurais. Entre os fatores que podem contribuir para esse fato, estão a coleta e manipulação laboratorial do líquido pleural inadequadas, o número insuficiente de fragmentos retirados da pleura, entre outros.<sup>(5)</sup>

Dentro desse contexto, a determinação dos marcadores tumorais é um método auxiliar na identificação dos derrames pleurais malignos. O potencial de tais marcadores, na diferenciação entre derrames malignos e benignos foi referido em vários estudos.<sup>(5-9,20,21,27,28)</sup> No entanto, em decorrência de diferenças quanto ao número e tipo de marcadores avaliados, a ausência de uniformidade na metodologia laboratorial, nos parâmetros estabelecidos como pontos de corte para determinação de especificidade e sensibilidade, detecção de marcadores em doenças benignas, além da prevalência da linhagem tumoral nos grupos estudados, ocasionam significativa falta de uniformidade entre os estudos, dificultando a comparação entre eles. Apesar da existência de trabalhos com um único marcador tumoral, a combinação de mais de um marcador eleva a sensibilidade destes nas neoplasias malignas.<sup>(5,7,28,29)</sup> No presente estudo, a escolha dos marcadores CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 foi baseada na observação de que a maioria dos trabalhos tem, no seu painel de marcadores, pelo menos dois desses, sugerindo que sua presença pode trazer maior sensibilidade e especificidade no diagnóstico dos derrames pleurais malignos.<sup>(7,20,21,29)</sup>

Neste estudo, a determinação concomitante dos valores séricos e pleurais dos marcadores CEA, CYFRA21-1 e CA 15-3 teve como objetivo avaliar se

as concentrações desses marcadores nesses fluidos orgânicos são equivalentes, uma vez que o líquido pleural é um filtrado do sangue, e, como tal, deve guardar correlação com o mesmo. Contudo, estudos relataram uma maior concentração dos marcadores tumorais no líquido pleural, quando comparada ao soro, sugerindo a existência de produção local de alguns marcadores, sobretudo aqueles secretados por células mesoteliais, como o CYFRA21-1, o que poderia alterar a sensibilidade global do marcador.<sup>(5,11,21)</sup>

No presente estudo, a sensibilidade de cada marcador tumoral foi estabelecida através da construção de curva ROC, optando por uma especificidade igual ou maior a 90%, com a finalidade de diminuir a possibilidade de falso-positivo. Apesar de a especificidade ideal ser de 100% (ausência de falso-positivos), tal índice necessita de pontos de corte muito altos, reduzindo de forma significativa a sensibilidade dos marcadores.<sup>(5)</sup>

As sensibilidades dos três marcadores no líquido pleural foram semelhantes entre si (CYFRA21-1 = 69,4%, CEA = 69,4% e CA 15-3 = 66,7%, para especificidade de 90%). Quando os três marcadores foram associados no líquido pleural, houve melhora na sensibilidade (80,6%), mostrando que a associação de marcadores eleva a sensibilidade.<sup>(5,28-30)</sup>

Em relação ao soro, observamos diferença na sensibilidade dos marcadores entre si, cujos valores foram 71,4, 57,1 e 48,6% para o CYFRA21-1, CEA e CA 15-3, respectivamente, com especificidade de 93%, com o CYFRA21-1 apresentando a maior sensibilidade. Quando os três marcadores foram combinados, houve um acréscimo na sensibilidade (77%), sobretudo para o CEA e o CA 15-3, justificando a associação.

Os valores encontrados para o CYFRA21-1 e CEA foram maiores no líquido pleural, em relação ao soro ( $p < 0,001$  e  $p = 0,0014$ , respectivamente). Resultados semelhantes foram encontrados em outros estudos.<sup>(5,30)</sup> Não houve diferença estatisticamente significativa para o CA 15-3, entre esses dois fluidos biológicos.

Todos os marcadores estudados apresentaram diferença estatisticamente significativa no líquido pleural e soro, entre os derrames pleurais malignos e benignos, semelhante ao encontrado em outros estudos.<sup>(5,7,28)</sup> Houve significativo aumento na sensibilidade para malignidade encontrada pela associação dos marcadores tumorais no líquido

pleural (80,6%), quando comparada à da citologia, no presente estudo (69,4%). Resultado similar foi encontrado por alguns autores<sup>(21)</sup>. Não foi possível determinar a sensibilidade dos marcadores de acordo com o tipo histológico das neoplasias, pois o número de casos não permitiu tal avaliação.

No presente estudo, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa, nos valores dos marcadores tumorais entre fumantes, ex-fumantes e não-fumantes, tanto no soro, como no líquido pleural. Resultados semelhantes foram relatados por outros autores, avaliando o CYFRA21-1, no soro.<sup>(31)</sup> Entretanto, alguns estudos retrataram concentrações de CEA mais altas em fumantes do que em não fumantes, e que as concentrações elevadas estariam associadas ao desenvolvimento posterior de neoplasias.<sup>(32)</sup>

O marcador ideal deve ser sensível e específico, refletir a carga tumoral, ser preditivo em relação à recorrência do tumor e proporcionar avaliação da resposta ao tratamento.<sup>(10)</sup> Contudo, os marcadores bioquímicos atualmente disponíveis não apresentam esse perfil, mas têm a vantagem do custo relativamente baixo e estão disponíveis nas grandes cidades. Apesar de a determinação dos marcadores tumorais não estar indicada rotineiramente, a sua determinação deve preceder a realização de procedimento invasivo, nos casos com suspeita de malignidade e cuja investigação inicial foi inconclusiva, otimizando a relação custo-benefício.

O presente estudo representou avanço na investigação dos derrames pleurais, em nosso serviço.

Este estudo mostrou que as dosagens sérica e pleural dos marcadores tumorais CYFRA21-1, CEA e CA 15-3 são úteis na diferenciação entre derrames pleurais benignos e malignos.

## Referências

1. Light RW. Pleural effusion related to metastatic malignancies. In: Light RW, editor. *Pleural Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott; 2001.p.108-34.
2. Loddenkemper R. Thoracoscopy-state of the art. *Eur Respir J*. 1998;11(1):213-21.
3. American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(5):1987-2001.
4. Sahn SA. Pleural diseases related to metastatic malignancies. *Eur Respir J*. 1997;10(8):1907-13.
5. Romero S, Fernández C, Arriero JM, Espasa A, Candela A, Martín C, et al. CEA, CA 15-3 and Cyfra 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Eur Respir J*. 1996;9(1):17-23.

6. Gross JL. Marcadores tumorais séricos em pacientes com carcinoma de pulmão não pequenas células [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 1999.
7. Miédougé M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, et al. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Câncer*. 1999;81(6):1059-65.
8. Ferrer JS. Marcadores tumorales em líquido pleural. *Arch Bronconeumol*. 2000;36(6):295-7.
9. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumor markers of cytokeratin origin: an overview. *Lung Cancer*. 2001;34 suppl 2:S65-9.
10. Malkin A. Tumor Makers. In: Tannock I, Hill R, editors. *The basic science of oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Baskerville: McGraw-Hill;1992.p.196-206.
11. Dejsomritrutai W, Senawong S, Promkiamon B. Diagnostic utility of CYFRA 21-1 in malignant pleural effusion. *Respirology*. 2001;06(3):213-6.
12. Braga ACO. Estudo do antígeno carcinoembrionário no diagnóstico dos derrames pleurais [dissertação]. Rio de Janeiro: Universidade Federal Fluminense, 1990.
13. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of age and cigarette smoking on carcinoembryonic antigen levels. *JAMA*. 1976;235(18):1975-9
14. Light RW. Pleural effusion. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1971-7
15. Light, RW. A new classification of parapneumonic effusions and empyema. *Chest*. 1995;108 (02):299-301.
16. Agresti A. *An introduction to categorical data analysis*. New York: John Wiley & Sons; 1996.
17. Hosmer Jr DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. New York: John Wiley and Sons; 1989.
18. Fenton KN, Richardson JD. Diagnosis and management of malignant pleural effusions. *Am J Surg*. 1995;170(1):69-74.
19. Prakash UB, Reiman HM. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985; 60(3):158-64.
20. 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(08):1488-95.
21. Trape J, Molina R, Sant F. Clinical evaluation of the simultaneous determination of tumor markers in fluid and serum and their ratio in the differential diagnosis of serous effusions. *Tumor Biol* 2004;25(5-6):276-81.
22. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro de Referência Professor Hélio Fraga. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *Controle de Tuberculose: uma proposta de integração ensino-serviço*. 5ª edição. Rio de Janeiro;2002.
23. Seiscento M, Bombarda S. Tuberculose. In: Vargas FS, Teixeira LR, Marchi E, editores. *Derrame Pleural*. São Paulo: Roca;2004.p.271-84.
24. Valdés L, Alvarez D, Valle JM, Pose A, San Jose E. The etiology of pleural effusions in area with high incidence of tuberculosis. *Chest*. 1996;109(01):158-62.
25. Ryu JS, Lee HJ, Cho JH, Han HS, Lee HL. The implication of elevated carcinoembryonic antigen level in pleural fluid of patients with non-malignant pleural effusion. *Respirology*. 2003;08(4):487-91.
26. Ferrer JS, Muñoz XG, Orriols RM, Light RW, Morell FB. Evolution of idiopathic pleural effusion: a prospective, long-term follow-up study. *Chest*. 1996; 109(6):1508-13.
27. Alatas F, Alatas O, Metintas M, Colak O, Harmanci E, Demir S. Diagnostic value of CEA, CA 15-3, CA 19-9, CYFRA 21-1, NSE and TSA assay in pleural effusions. *Lung Cancer*. 2001;31(1):9-16.
28. 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(3):289-94.
29. Shitrit D, Zingerman B, Shitrit AB, Shlomi D, Kramer MR. Diagnostic value of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9, CA 15-3, and CA 125 assays in pleural effusions: analysis of 116 cases and review of the literature. *The Oncologist*. 2005;10(7):501-7.
30. Porcel JM, Vives M, Esquerda A, Salud A, Pérez B, Rodríguez-Panadero F. Use of a panel of tumor markers (carcinoembryonic antigen, câncer 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(6):1757-63.
31. Kao C, Hsieh JF, Ho YJ, Tsai SC, Lee JK. Cytokeratin fragment 19 (CYFRA 21-1) in healthy smokers. *Anticancer Res*. 1999;19(5C):4545-6.
32. Cullen KJ, Stevens DP, Frost MA, Mackay IR. Carcinoembryonic antigen (CEA), smoking and cancer in a longitudinal population study. *Aust N Z J Med*. 1976;6(4):279-83.