



Fundación JL Castaño
SEQC

SEQC^{ML}

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

2018-2019

CURSO DE EDUCACIÓN CONTINUADA EN EL LABORATORIO CLÍNICO

Ed. Cont. Lab. Clin 38: 45 - 56

MARCADORES TUMORALES EN LOS DERRAMES SEROSOS.

Jaume Trapé i Pujol.

Departament de Diagnòstic Biològic. Servei d'Anàlisis Clíniques. Althaia Xarxa Assistencial Universitària de Manresa, Manresa, Catalunya.

INTRODUCCIÓN

En los espacios serosos existe una pequeña cantidad de líquido que actúa como lubricante entre las dos superficies. Este líquido es un ultrafiltrado del plasma, su formación depende de la permeabilidad capilar, drenaje linfático, presión coloidosmótica y presión hidrostática. En condiciones fisiológicas la cantidad de líquido pleural es de 15 mL, el peritoneal de unos 50 mL y el pericárdico de poco menos de 100 mL.

Este líquido se puede acumular en los espacios serosos cuando se altera el equilibrio entre la formación y la resorción. En la tabla 1 se describen las principales causas que alteran este equilibrio.

Se conocen diferentes condiciones patológicas que pueden asociarse a estas alteraciones, por ejemplo una disminución de la presión coloidosmótica debida a caquexia, desnutrición, fallo hepático o síndrome nefrótico entre otras.

Existen dos grandes tipos de derrames según su fisiopatología:

-Trasudados, los cuales presentan una concentración baja de macromoléculas debido a que no hay una alteración de la permeabilidad de la membrana serosa, que no tienen un cambio significativo respecto a su composición fisiológica.

-Exudados, los cuales presentan una elevada concentración de macromoléculas debido a una alteración en la permeabilidad de la membrana serosa.

De este modo, la medida de la concentración de determinados tipos macromoléculas nos va a permitir diferenciar los derrames en dos grandes grupos según la etiología de su formación

Las principales causas de los trasudados i exudados se describen en la tabla 2.

¿Por qué es importante esta diferenciación entre trasudados y exudados? En pacientes con derrames trasudativos generalmente sólo es necesario tratar la causa del derrame, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca o la cirrosis, de manera que mejorando la enfermedad de base mejoraremos el derrame.

Aumento de presión hidrostática pulmonar ICC, sobrecarga de volumen, síndrome nefrótico, síndrome vena cava superior, TEP, anastomosis aurículo-pulmonar o cavo-pulmonar.
Disminución de la presión intrapleural Atelectasia pulmonar
Disminución de la presión osmótica plasmática Hepatopatía crónica, síndrome nefrótico, cáncer, desnutrición etc.
Comunicación con otras cavidades de contenido trasudativo Peritoneal: cirrosis, diálisis peritoneal, síndrome de Meig Retroperitoneo: urinotórax
Aumento del líquido intersticial pulmonar Insuficiencia cardíaca izquierda, neumonía, embolismo pulmonar
Obstrucción del drenaje linfático Obstrucción vena cava, trombosis del tronco braquiocefálico y neoplasia
Paso de líquido desde otras cavidades u orígenes Urinotórax
Rotura del conducto torácico Traumatismo, cirugía
Aumento de la permeabilidad de la membrana serosa Infecciones bacterianas, tuberculosas, virales y micóticas. Parasitosis Cáncer primario (mesotelioma) o metastático Fármacos, traumatismo torácico, quemadura eléctrica, radioterapia Enfermedad autoinmune, artritis, lupus eritematoso sistémico, TEP
Rotura vascular de las serosas Erosión por catéteres venosos centrales

Tabla 1: Principales causas de los derrames (ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva, TEP: Tromboembolismo pulmonar).

¿Cómo diferenciamos entre trasudado y exudado?

Básicamente determinamos el contenido de macromoléculas (proteína) del líquido seroso o moléculas que indiquen inflamación (L-lactato-deshidrogenasa (LDH)), la forma más habitual es mediante los criterios de Light. En la tabla 3 se muestran los criterios para diferenciar entre exudado y trasudado.

Trasudados	Trasudados o exudados	Exudados
Insuficiencia cardiaca Hepatitis, cirrosis, Insuficiencia renal, Glomerulonefritis aguda, Síndrome nefrótico, Tumores fibrosos, Urinotórax, Atelectasia pulmonar, Postparto, Diálisis peritoneal, Obstrucción de la vena cava superior. Trombosis vena porta. Fistula duro-pleural.	Sarcoidosis Amiloidosis Hipotiroidismo Tromboembolismo pulmonar Cáncer Radioterapia Síndrome de Meigs Síndrome de Budd-Chiari.	Mesotelioma, metástasis Asbestosis, Neumonía, Empiema. Tuberculosis, Infecciones por virus, bacterias, parásitos, enfermedades reumáticas (Artritis reumatoide, LES, etc) Pancreatitis, Quilotórax, Uremia, Síndrome de Dessler Fármacos (Metotrexato, etc) Síndrome de las uñas amarillas Síndrome de hiperestimulación ovárica

Tabla 2: Principales causas de trasudados y exudados.

	Exudado	Sensibilidad %	Especificidad %
Criterios de Light	1 o +	98	73
Proteína líquido	> 30 g/L	56 - 87	70 - 83
Proteína L/S	> 0,5	87	87
LDH líquido	> 2/3 LSR de suero	67 - 76	81 - 96
LDH L/S	> 0,6	90	83
Gradiente Proteína (PS-PL)	< 3,1 g/dL < 2,5 g/dL	46 - 86 79	81 - 88 71
Gradiente Albúmina (AlbS-AlbL)	< 1,2 o < 1,1*	63 - 78	67 - 94
Colesterol líquido	> 45 mg/dL	59	82
Nt-ProBNP líquido**	> 1500 ng/mL	94	94

Tabla 3: Criterios bioquímicos para diferenciar exudados de trasudados

(L/S Líquido/suero; PS Proteína suero; PL Proteína líquido, AlbS Albúmina suero; AlbP Albúmina líquido.

*Líquido ascítico **Diferenciación entre cardiogénico y no cardiogénico)

Cáncer y derrames

De las toracocentesis realizadas en EEUU y España entre el 15 y el 27 % tienen una etiología relacionada con el cáncer. En exudados ascíticos entre el 20 y el 35 % tienen un origen neoplásico. Como hemos visto los derrames en pacientes con cáncer pueden involucrar a diferentes procesos y ser agrupados en dos grandes grupos:

- **Derrames neoplásicos:** son aquellos en los que existe colonización de las serosas por células tumorales, en la mayoría de casos son exudados.

- **Derrames paraneoplásicos:** de forma general incluirían todos los derrames en pacientes con cáncer en los cuales no se detecta colonización de serosas por células neoplásicas. En una definición estricta incluiría sólo aquellos derrames en pacientes con cáncer que no se puedan atribuir a procesos concretos (p.e. cardiogénico, cirrosis, etc.). Pueden ser tanto trasudados como exudados. En la tabla 4 se muestran los derrames asociados a la neoplasia según etiología.

Trasudado	Exudado
Paraneoplásicos	Neoplásicos
Obstrucción de vasos linfáticos	Invasión neoplásica de la serosa (mesotelioma, metástasis, infiltración por contigüidad)
Tromboembolismo pulmonar	Paraneoplásicos
Hipoalbuminemia	Tromboembolismo pulmonar
Síndrome de la vena cava superior	Obstrucción pulmonar con neumonía
Trombosis vena porta	Radioterapia
Atelectasia	Quimioterapia (acción directa)
Radioterapia	
Quimioterapia (ICC)	

Tabla 4: Tipo y etiología de los derrames en pacientes con cáncer.

Diagnóstico de los derrames neoplásicos

El diagnóstico de los derrames con sospecha de malignidad requiere de la identificación de células neoplásicas en la citología, biopsia o autopsia. La citología tiene una sensibilidad que oscila entre 50 y 70 %. La biopsia cerrada con aguja fina permite incrementar casi un 10 % la sensibilidad de la citología. Es necesario realizar pruebas invasivas para diagnosticar a casi la mitad de los derrames sospechosos de malignidad, requiriendo procedimientos invasivos como la toracoscopia, pleuroscopia o la laparoscopia para ser diagnosticados.

Es importante clasificar correctamente los derrames en pacientes con cáncer, ya que conlleva una implicación clínica trascendente. Los pacientes con tumores operables estadios IA–IIIA (especialmente pulmón) sin metástasis a distancia y derrame seroso, mantienen el estadiaje si no se halla colonización de las serosas, por lo que son operables. Se clasifican como estadio IV (M1a) si hallamos colonización de las serosas por células neoplásicas, tendrán peor pronóstico y además la cirugía no estará indicada, con lo que clasificar incorrectamente a un paciente con estadio IA-III A y derrame pleural conlleva un sobretratamiento, una intervención quirúrgica innecesaria en el paciente con un derrame neoplásico o un infratratamiento para el paciente con un derrame paraneoplásico. Existe una gran diferencia en la supervivencia entre los pacientes operados y los no operados, siendo próxima al 40 % a los 5 años para los primeros mientras que para los segundos es inferior al 5 %.

Marcadores tumorales en derrames

Es difícil establecer el intervalo de referencia para los marcadores tumorales (MT) en líquido por encima del cual podrá ser considerado neoplásico, puesto que no se obtiene líquido en individuos sin enfermedad. Hacemos un diagnóstico diferencial entre distintos tipos de derrames, con lo que tenemos que obtener los valores discriminantes a partir de pacientes con enfermedades no neoplásicas, considerando como referencia etiologías infecciosas, inmunológicas, químicas con gran afectación de los mesotelios y otras con procesos puramente físicos, como la disminución de la presión coloidosmótica o aumento de la presión hidrostática que no afectan la integridad de los mesotelios. Dependerá de la proporción de cada uno de ellos el valor que se obtendrá como discriminante.

Existen dos tipos de MT en los derrames:

1. Aquellos MT que no son secretados por los mesotelios habitualmente en condiciones benignas (CEA, CA15-3, CA72-4, CA19-9...) en los que hallamos concentraciones inferiores en el líquido que en suero y una ratio Líquido/Suero inferior a 1 en condiciones benignas.
2. Aquellos MT que son secretados por las células mesoteliales de forma habitual en condiciones benignas (CYFRA 21-1, CA125, Mesotelina...) con concentraciones superiores a las descritas en el suero en individuos sanos y ratio Líquido / Suero superiores a 1.

La utilidad de los MT en el diagnóstico diferencial de los derrames serosos se basa en que las células tumorales que colonizan las serosas secretaran MT, con lo que aumentará su concentración en el líquido seroso.

Los marcadores tumorales en líquidos serosos han sido ampliamente estudiados por distintos autores para la diferenciación entre derrames malignos y benignos, la mayoría de veces sin tener en cuenta la capacidad del mesotelio para producirlos. Se ha descrito una gran variabilidad de resultados, la tabla 5 muestra sensibilidad, especificidad y valor discriminante de los marcadores tumorales según se han descrito en la literatura científica. La sensibilidad oscila entre el 22 % y el 92 %, un rango más amplio entre 7 % y el 100 % para la especificidad y los valores discriminantes pueden variar entre 35 y 2800 en algún marcador. Debido a la gran disparidad de resultados es difícil recomendar un valor discriminante y qué rentabilidad diagnóstica es esperable. Esta disparidad puede ser debida a distintas causas:

1. En muchos estudios se utiliza el valor discriminante (VD) que obtenga el mayor número de pacientes correctamente clasificados, aunque no sea el que tiene una mayor utilidad clínica.
2. Variaciones entre los valores obtenidos por los distintos inmunoanálisis para la misma muestra.

3. En los derrames paraneoplásicos o en pacientes con enfermedades benignas como hepatopatías, insuficiencia renal, etc. con concentraciones de MT elevadas en suero, podemos hallar concentraciones elevadas de MT en líquido por paso desde el suero al líquido. Este tipo de derrames va a provocar una disminución de la especificidad o un aumento del VD. Por otra parte, en muchos estudios no está claro donde se incluyen los derrames paraneoplásicos, si lo hacemos en el grupo de no neoplásicos podemos obtener un incremento del VD disminuyendo la sensibilidad para mantener especificidad, ya que algunos de ellos pueden presentar concentraciones elevadas en el líquido, o si se incluyen en el grupo de neoplásicos disminuirá la sensibilidad para un determinado VD al tener este tipo de derrames concentraciones generalmente inferiores a los neoplásicos.
4. Algunas enfermedades benignas como la tuberculosis, los empiemas y algunos procesos que generan gran inflamación en mesotelio o en los tejidos circundantes, presentan concentraciones más elevadas de marcadores tumorales que aquellos sin inflamación. La inclusión de este tipo de derrames también puede hacer variar la rentabilidad diagnóstica de la determinación de los marcadores tumorales, ya que para el mismo VD disminuirá la especificidad, o bien para obtener la misma especificidad aumentará el VD disminuyendo la sensibilidad. Algunos autores excluyen los derrames purulentos para evitar parte de este problema. La utilización de VD altos es la estrategia más utilizada para obtener una especificidad elevada.

A pesar de todo lo descrito con anterioridad los autores que utilizan VD altos tienen una especificidad superior al 95 % y una sensibilidad que oscila entre 20 y 35 % para cada marcador. Debido a la baja sensibilidad de los marcadores individualmente, la mayor utilidad clínica la tendrán buscando VD con valores predictivos positivos y especificidades elevadas e incrementando la sensibilidad utilizado combinaciones de 2 o más MT. Algunas combinaciones como CEA, CA15-3, CA19-9 y CA72-4 pueden llegar a sensibilidades cercanas a 70 % cuando se utilizan VD altos, como los descritos en la tabla 5 para obtener una especificidad superior al 95 %. Utilizando esta estrategia podemos obtener valores predictivos positivos y especificidades superiores al 97 % con VD altos (p.e. CEA > 40µg/L; CA15-3 > 60 KU/L; CA19-9 > 200 KU/L; CA72-4 > 7 KU/L; CYFRA21-1 > 175 µg/L o CA125 > 2000 KU/L). Esta estrategia es aplicable para todos los MT independientemente de si son producidos o no por el mesotelio.

Se ha descrito otra estrategia en la interpretación de los marcadores en líquido, basada en la ratio líquido/suero. Si existe afectación de las serosas por el tumor, habrá una producción local del MT, su concentración se verá incrementada al no existir un aclaramiento del MT en los espacios serosos, tal como existe a nivel sistémico, por lo que habrá una mayor concentración de MT en el líquido que en el suero. Esta estrategia permite detectar aquellos pacientes con concentraciones de MT elevadas en líquido debido a procesos patológicos que aumentan la concentración de los MT en suero. En general este tipo de derrames son

exudados paraneoplásicos (en pacientes con tumores grandes o metastásicos sin afectación en serosas) y benignos (pancreatitis, hepatopatías, insuficiencia renal, enfermedades autoinmunes, etc.).

	Sensibilidad	Especificidad	VD	Medianas en DB	VD para Esp > 95 %
Marcadores Tumorales no secretados habitualmente por los mesotelios					
CEA	27 - 82	77 - 100	3 - 275 µg/L	0,9	> 20
CA15-3	30 - 80	75 - 100	14 - 80 KU/L	3,8	> 40
CA19-9	12 - 90	72 - 100	5 - 580 KU/L	2,4	> 70
CA72-4	48 - 68	95 - 100	3,2 - 21 KU/L	1,4	> 3,2
Marcadores Tumorales secretados habitualmente por los mesotelios					
CYFRA21-1	22 - 92	8 - 100	3,3 - 175 µg/L	11,1	> 100
CA125	18 - 100	5 - 100	35 - 2800 KU/L	486	> 2000
Mesotelina	56 - 75	87 %	9,3 - 20 nM	2,5	> 20

Tabla 5: Sensibilidad, especificidad y valor discriminante de los marcadores tumorales en líquidos serosos. VD: valor discriminante; DB: derrames benignos Esp > 95%: Especificidad superior al 95 %.

Esta estrategia utiliza un punto de corte muy bajo para el líquido, el límite superior de referencia en suero, en caso que la concentración en el líquido sobrepase el VD utilizaremos la ratio L/S, si ésta es superior a 1,2 se considerará como neoplásico, es decir habrá colonización de serosas por células neoplásicas. Esta estrategia sólo es aplicable a los marcadores que no son secretados habitualmente por el mesotelio, como CEA, CA15-3, CA19-9 o CA72-4. La ratio L/S para los marcadores secretados habitualmente por el mesotelio (CYFRA 21-1 o CA125) es superior a 4 en los derrames benignos incluso para los trasudados benignos.

Como se ha descrito anteriormente, algunos procesos benignos como empiemas, derrames tuberculosos, paraneumónicos complicados, con inflamación o necrosis de las serosas o tejidos circundantes, pueden presentar concentraciones elevadas de MT. Estos derrames benignos son fácilmente identificables con biomarcadores rutinarios de laboratorio como son ADA (tuberculosos, empiema), recuento diferencial de leucocitos (empiema, paraneumónicos complicados) o proteína C reactiva como marcador de inflamación (tuberculosos, empiema, paraneumónicos, inflamación grave). En pacientes con sospecha de este tipo de derrames, es decir con los biomarcadores de benignidad positivos (ADA >45 U/L, porcentaje de leucocitos polinucleares > 90 o PCR > 50 mg/L), la estrategia de la ratio tiene poca eficiencia, ya que este tipo de derrames pueden tener concentraciones entre el límite superior de referencia del suero y el VD alto utilizado en la estrategia anterior. La utilización de los biomarcadores de benignidad permite identificar estos posibles falsos positivos. La interpretación de este tipo de derrames con criterios diferentes, como el incremento de VD, permite obtener especificidades muy elevadas.

En un estudio reciente hemos comparado las dos estrategias VD alto (CEA = 60µg/L, CA15-3 = 80 KU/L; CA19-9 = 201 KU/L y CA72-4 = 21 KU/L) versus ratio L/S y VD bajo (CEA = 5 µg/mL; CA15-3 = 30 KU/L; CA19-9 = 37 KU/L y CA72-4 = 6,7 KU/L y L/S >1,2) buscando la máxima especificidad. Evaluamos la sensibilidad y especificidad de un grupo de más de 400 derrames pleurales obteniendo una sensibilidad un 15 % superior para la ratio L/S respecto al VD alto, pero la especificidad fue del 100 % para el VD alto y del 98 % para la ratio L/S. Al clasificarlos según los biomarcadores de benignidad (ADA, PCR y porcentaje de leucocitos polinucleares), el grupo con éstos negativos, la estrategia de la ratio mostró una sensibilidad del 80 % y una especificidad de 100 %, para el VD alto la sensibilidad fue del 67 % a la máxima especificidad, en ambas estrategias el valor predictivo positivo (VPP) fue superior al 99 %. Para el grupo con biomarcadores de benignidad positivos la sensibilidad disminuyó para las dos estrategias, manteniendo la especificidad solamente el VD alto y disminuyendo por debajo del 95 % y un VPP de 68,8 % para la ratio.

Para facilitar la interpretación de los marcadores tumorales en líquidos serosos en la figura 1 se describe un algoritmo basado en nuestra experiencia en derrames pleurales. Vale la pena destacar que los VD altos para especificidades del 100 % en distintos estudios de un mismo grupo pueden ser distintos, por lo que los VPP pueden no alcanzar el 100 %. Por esta razón los VPP se muestran como superiores al 99 %.

Diferenciación entre cáncer primario de serosas y metástasis

Algunos marcadores se han utilizado para diferenciar entre mesotelioma (neoplasia primaria de serosa) y metástasis en serosas, pero tienen una utilidad limitada. Los mesoteliomas no secretan CEA ni CA72-4, un paciente con concentraciones elevadas de CEA (> 10 ng/mL) o CA72-4 (> 7 KU/L) en líquido excluye el mesotelioma. En cambio, otros marcadores que habitualmente son secretados por los mesoteliomas como CA125, CYFRA 21-1 y CA15-3 pueden ser secretados por una gran variedad de cánceres como mama, vejiga urinaria, pulmón y ovario, lo que no permite distinguir entre mesotelioma y metástasis en serosas. La mesotelina a concentraciones altas permite distinguir entre derrames benignos de pacientes con exposición previa al asbesto y metástasis en serosas del mesotelioma. Aunque las concentraciones medias son más elevadas que para el resto de tumores, algunos cánceres de páncreas y de pulmón, especialmente con histología escamosa, pueden presentar concentraciones similares al mesotelioma. El cáncer de ovario seroso presenta concentraciones similares a los mesoteliomas, aunque en el primero suele presentar positividad para CA72-4, por lo que es conveniente realizar un panel de marcadores para sugerir el diagnóstico de mesotelioma.

La mayoría de sociedades científicas y expertos recomiendan la determinación de marcadores tumorales en pacientes con citología negativa y sospecha de neoplasia para seleccionarlos para pruebas invasivas como la toracoscopia o la laparoscopia.

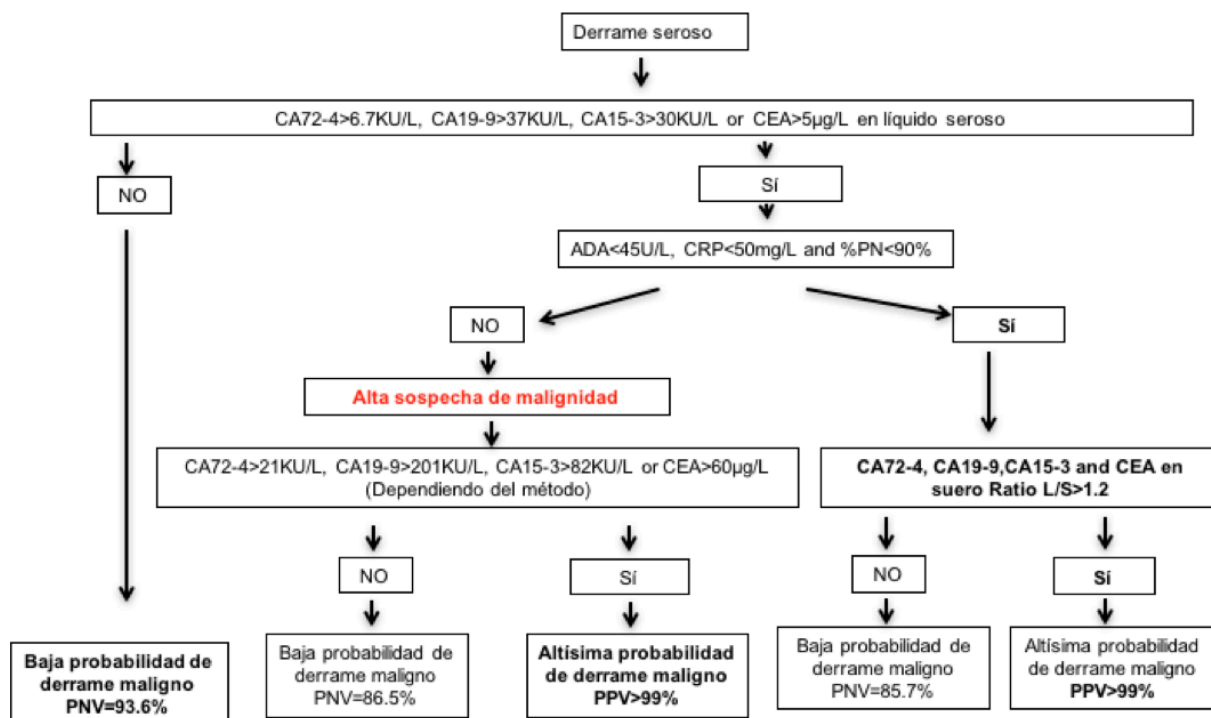


Figura 1: Algoritmo de utilización de marcadores tumorales en derrames serosos. (Trapé et al. *Respiratory Research* (2017) 18:103).

BIBLIOGRAFÍA

Creaney J, Segal A, Olsen N, Dick IM, Musk AW, Skates SJ, y cols. Pleural fluid mesothelin as an adjunct to the diagnosis of pleural malignant mesothelioma. *Dis Markers*. 2014;2014:413946.

McGrath EE, Anderson PB. Diagnosis of pleural effusion: a systematic approach. *Am J Crit Care*. 2011 Mar;20(2):119-27; quiz 128. Review.

Porcel JM, Light RW. Pleural effusions. *Dis Mon*. 2013 Feb;59(2):29-57.

Porcel JM, Civit C, Esquerda A, Salud A, Bielsa S. Utility of CEA and CA 15-3 measurements in non-purulent pleural exudates in the diagnosis of malignancy: A single-center experience. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:427-431.

Téllez L, Aicart-Ramos M, Rodríguez Gandía MA, Martínez J, Albillos A. Asistis: diagnóstico diferencial y tratamiento *Medicine* 2016; 12:673-82-

Trapé J, Sant F, Franquesa J, Montesinos J, Arnau A, Sala M, y cols. Evaluation of two strategies for the interpretation of tumour markers in pleural effusions. *Respir Res*. 2017;18:103.

Trapé J, Gurt G, Franquesa J, Montesinos J, Arnau A, Sala M, y cols. Diagnostic Accuracy of Tumor Markers CYFRA21-1 and CA125 in the Differential Diagnosis of Ascites. *Anticancer Res* 2015;35:5655-60.

Trapé J, Molina R, Sant F, Montesinos J, Arnau A, Franquesa J, y cols. Diagnostic accuracy of tumour markers in serous effusions: a validation study. *Tumour Biol*. 2012;33:1661-8.

Trapé 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. *Tumour Biol*. 2004;25:276-81.

Villena V, Cases E, Fernández A, de Pablo A, Pérez E, Porcel JM, y cols. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *Atualizacion. Arch Bronconeumol*. 2014;50:235–249.

EDUCACIÓN CONTINUADA EL EL LABORATORIO CLÍNICO COMITÉ DE EDUCACIÓN

D. Balsells, B. Battikhi, N. Giménez, A. Merino, A. Peña, N. Rico (*Presidenta*), M. Rodríguez, MT. Rodríguez, P. Rodríguez, C. Sánchez, M. Serrando, MC. Villà, JA. Wong.

ISBN 978-84-09-02925-9 – Enero 2019 (recibido para publicación Junio 2018)