



11231
2ej.6
Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado

DETERMINACION DEL ANTIGENO
CARCINOEMBRIONARIO (CEA) EN
DERRAMES PLEURALES

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN NEUMOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ELVIA GUADALUPE PICO LASCANO

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JUAN ANTONIO GARCIA URIBE

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. SOTERO VALDEZ OCHOA

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
DIVISION DE NEUMOLOGIA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEXICO, D. F.

1987

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A B R E V I A T U R A S

CEA : ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO
RIA : RADIOINMUNOENSAYO
PF : FLUIDO O LIQUIDO O DERRAME PLEURAL
PL : PLASMA
ng/ml : NANOGRAMOS-MILILITROS
hz : HERS
AR : ARTRITIS REUMATOIDE
LE : LUPUS ERITEMATOSO
TBP : TUBERCULOSIS PULMONAR
Ca : CANCER
GCH : GONADOTROPINA CORIONICA
TP : TIEMPO DE PROTROMBINA
TTP : TIEMPO DE TROMBOPLASTINA
MTS : METASTASIS
LID : LOBULO INFERIOR DERECHO
LII : LOBULO INFERIOR IZQUIERDO
CIS : NOMBRE DE LA CASA COMERCIAL
INTERNACIONAL CEA SORIN
Kit : CONJUNTO DE ELEMENTOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO
HG : HOSPITAL GENERAL
CER : CENTRO MEDICO LA RAZA
V. DE CEA : VALORES DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO
No - D. : NO DEMOSTRABLE

C O N T E N I D O

- 1.- INTRODUCCION**
- 2.- OBJETIVO**
- 3.- ANTECEDENTES DEL GEA**
- 4.- MATERIAL Y METODOS**
- 5.- RESULTADOS**
- 6.- DISCUSION**
- 7.- CONCLUSIONES**
- 8.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

DETERMINACION DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA)
EN DERRAMES PLEURALES

INTRODUCCION

Para obtener un diagnóstico preciso del padecimiento de todo paciente neumológico lo fundamental es la elaboración completa de la Historia Clínica aunado a estudios exhaustivos de laboratorio y gabinete. Actualmente con los grandes avances de la medicina moderna junto con la tecnología médica aplicada, el Médico puede estar seguro de confirmar un diagnóstico.

El estudio de líquido pleural ha traído dificultades diagnósticas, razón por lo que se hizo necesario nuevos procedimientos como son la investigación de varias proteínas asociadas con cáncer, una de ellas es el antígeno carcinoembrionario el cual fue descrito por primera vez por Gold y Freedman en 1965; lo aislaron mediante varias técnicas de radioensayo (RIA) en plasma y líquido pleural (13).

El CEA sirve para investigar malignidad en enfermedades pulmonares con derrame pleural, cuyo valor junto con los reportes de patología (citológicos-biopsias) correlaciona significativamente con el diagnóstico emitido (7-3-16). Esto dio lugar a la omisión de estudios agresivos que traen complicaciones en algunos casos y en otros no se puede realizar debido al estado crítico del paciente.

Este método no trae riesgos ni complicaciones, es seguro y su valor fue estudiado e investigado para pronóstico como indicativo de la efectividad de la quimioterapia (4-31).

Para obtener resultados satisfactorios se requiere del trabajo conjunto del Médico Neumólogo, Médico Residente y del Médico de Medicina Nuclear, de sus técnicos, ya que la investigación del CEA debe realizarse en paciente seleccionado, con muestra eficiente y una gran experiencia técnica; así evitamos tener reportes no confiables.

OBJETIVOS

1.- Dejar constancia de los resultados obtenidos en la investigación de CEA mediante radioinmunoensayo (RIA) utilizando kit de los laboratorios CIS, realizados por la División de Neumología del HG-CNR desde nuestra incorporación a este Centro que data desde marzo de 1986 hasta diciembre del mismo año.

2.- Correlacionar los valores de CEA logrados en líquido pleural con los reportes de patología (citológicos-biopsias) de cada uno de los pacientes estudiados.

3.- Incentivar a los médicos en general a la realización conjunta de CEA con los demás procedimientos empleados en el diagnóstico de enfermedades pulmonares con derrame pleural.

4.- Dar a conocer que es un método que no trae complicaciones, es seguro, no requiere de mucho tiempo, sólo de poca y adecuada muestra de líquido pleural (7ml.).

5.- Determinar los valores de CEA en derrame pleural secundario a benignidad y malignidad.

6.- Presentar el uso clínico, sus técnicas, mediciones y precauciones del CEA editados en la literatura médica mundial. Discutir varios aspectos emitidos sobre el CEA en los últimos tiempos.

ANTECEDENTES

MARCADORES TUMORALES: Se utiliza el término de marcador tumoral para circunstancias particulares de especies bioquímicas que indican la presencia de malignidad que puede ser medida in-vitro.

Existen reportes sobre 80 marcadores, pero sólo uno ha sido estudiado con suficiente detalle y puede ser clínicamente aplicado (2-28)

Algunos marcadores tumorales, por ejemplo alfa fetoproteína, presenta un alto grado de especificidad orgánica más que otros; por ejemplo, el CEA presenta pobre localización orgánica, por lo que no puede ser indicado en el diagnóstico de tumores primarios.

Todos los marcadores tumorales presentan una elevación (falsos positivos) en ciertas condiciones benignas, pero estas elevaciones son moderadas, no tan elevadas como cuando son de neoplasias o metástasis.

Los falsos negativos ocurren más frecuentemente asociados con CEA. Estos falsos negativos reflejan ya sea un tumor insuficiente en la producción de CEA o un tumor que no lo secreta (2).

El CEA es una glicoproteína de superficie, presenta en el sistema digestivo glicolisis de células normales y de células cancerosas. Además el CEA se ha encontrado en embriones y en tejido digestivo fetal en los primeros dos trimestres del embarazo y fue por ello nombrado antígeno carcinoembrionario(CEA).

Las características físicas incluyen un peso molecular de 175.000 a 200.000 moles, con diferencias considerables en carbohidratos, con un rango de 50 a 75% de varias preparaciones. El CEA presenta una beta globulina móvil sobre inmunoelectroforesis a un PH de 8.6 con el gel agar y con un coeficiente de sedimentación de 7^S a 8^S (2)

Las diferencias en los rangos de carbohidratos o proteínas son variables, habiendo también diferencias entre los contenidos de ácido siálico, aminoácidos y aminosacáridos.

Al contrario de dicha heterogeneidad la técnica de varias preparaciones sobre radioinmunoensayo (RIA) son similares. El CEA está inmunológicamente relacionado a un número de otras moléculas que están activamente relacionadas con otros marcadores tumorales que prometen ser, en un futuro, buenos marcadores de cáncer (2).

USO CLINICO: Los niveles de CEA circulantes en adultos sanos no fumadores es de menos de 2.5 ng/ml; los fumadores tienen un nivel elevado pero menos de 5 ng/ml; la edad tiene alguna influencia muy importante en el rango normal al menos en los viejos mayores de 70 años, el límite superior es de 3.5 ng/ml (2)

El CEA no es específico de un tejido tumoral en particular.

El CEA está frecuentemente elevado en asociación con enfermedades gastrointestinales. En condiciones de úlcera y granulomatosis, la incidencia reportada de elevación varía del 25% al 35% de los pacientes; sin embargo, estas elevaciones en enfermedades gastrointestinales son modestas (menos de 10 ng/ml). Marcada elevación ocurre en Ca. de colon rectal, además en esta condición el CEA ha sido encontrado de utilidad clínica en el diagnóstico para predecir recurrencia del tumor y del pronóstico.

CANCER DEL PULMON: Un CEA elevado es tan común en enfermedades benignas como en Ca. de pulmón en un 60%. El nivel de CEA en enfermedad benigna cuando está elevado es menos 5 ng/ml. una elevación de CEA, en asociación con enfermedad pulmonar, probablemente se deba a malignidad. La frecuencia de CEA elevada (mayor de 5 ng/ml) es independiente del estadio inicial, tamaño del tumor, metástasis o compromiso de módulos linfáticos. Para aquellos pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma, un CEA elevado sugiere un pobre pronóstico.

Estadió 1 y 2 con un CEA inicial menor de 6 ng/ml. mostro un 73% de sobrevida en 5 años, mientras que con niveles mayores de 6 ng/ml. la muerte ocurrio en dos años. Estos hallazgos fueron independientes del tipo de tratamiento que tenían. En otro estudio todos los pacientes con CEA mayor de 6 ng/ml. murieron en 3 años, mientras que todos los sobrevivientes tuvieron niveles preoperatorios menores de 6 ng/ml. (13-2-31)

MSDICIONES: CEA es medido por radioinmunoensayo (RIA) con radiobanda del antígeno o por una técnica de Sandwich del anticuerpo. En última instancia la purificada CEA es obtenida de metástasis de Ca. de colon, en el hígado. El aislamiento de CEA consiste de extracción de ácido perclórico, y purificación por gel de filtración cromatográfica. Los anticuerpos para CEA son usualmente altos en cabras, pero además en puercos de Guinéa y conejos. El sitio de inmunoreactividad de la molécula de CEA no ha sido finalmente establecida, pero es cierto que ambas proteínas y carbohidratos contribuyen a la determinación antigénica. En muchos sistemas de ensayo CEA primero se ha extraído del suero o plasma antes de RIA. Es ampliamente más utilizado es el diagnóstico de Roch, el paso de extracción con ácido perclórico. Esto es hecho al mismo tiempo cuando se realiza la dialisis o

mas recientemente un procedimiento de infiltración de gel, esto es llamado método indirecto, el contraste con el método directo en el cuál el paso de extracción es omitido. El método directo es usado para las concentraciones de CEA mayores de 20 ng/ml. Cuando los dos métodos son comparados existen la misma disparidad de los resultados, la cual puede caer en un error interpretativo. En el RIA, CEA, anticuerpos en banda están separados por precipitación con Zirconyl Fosfato de Gel (13-2).

La técnica de Sandwich ha sido además aplicada para la medición de CEA, en este método de los laboratorios Abbott, el suero o el plasma es extraído con acetato de sodio a 70 °C. El extracto de CEA que resulta es seguido para reactivar con anticuerpos en banda. Los anti CEA bandas son agregados lo cual regresa a una reacción con el CEA banda, anticuerpos agregados. Porque la banda reactiva es proporcional a la concentración de CEA, en estimaciones de concentraciones mayores puede así ser obtenida (2-28).

El valor de CEA en los derrames pleurales combinado con el uso de citología de expectoración o secreción bronquial, biopsia pleural o biopsia transbronquiales puede dar diagnóstico correctos de malignidad en 60 a 90% (16-3).

Un estudio indicativo de malignidad puede ayudar a evitar procedimientos agresivos in vivo. El CEA ofrece tal beneficio.

La distinción entre derrames benignos y malignos es muy difícil, pero el CEA distingue favorablemente. El fluido pleural maligno es generalmente exudado (16-6)

La etiología de los derrames pleurales fue catalogado como sigue:

1.- Derrame Maligno: Fue diagnosticado cuando uno de los siguientes criterios fueron satisfechos.

- a) Biopsia Pleural, Citología concluyente para malignidad.
- b) Autopsia o Toracotomía que muestra malignidad pleural.

2.- Tuberculosis: Los factores de diagnóstico fueron granulomas pleurales en pacientes con tuberculina positiva o cultivo positivo.

3.- Enfermedad de la Colagena: El criterio para el diagnóstico de AR fué:

- a) Con clínica y laboratorio.
- b) Biopsia Pleural con infiltrado linfocitario.
- c) Bajos valores de glucosa en el fluido pleural mostrando en evaluaciones siguientes resolución del derrame por administración de corticoides.

El diagnóstico de L.E. en base:

- a) Anticuerpos antinucleares ANA
- b) Anticuerpos contra DNA.
- c) Resolución del derrame secundaria a tratamiento con corticoide.
- d) No evidencia de malignidad, ni infección.

4.- Idiopático: Este grupo consiste en pacientes con derrames exudativos, biopsia pleural no diagnóstica o normal. Especímenes sin evidencias de malignidad, infección, ni alteraciones inmunológicas y que en el seguimiento revelan completa resolución considerándose por ello derrame pleural idiopática.

Los derrames benignos fueron subdivididos en Específicas y No Específicas; las primeras fueron debidas a proceso pleural primario como granuloma y caseificación. Las No Específicas fueron idiopáticas o secundaria a reacción del parenquima pulmonar (16).

La inflamación y la malignidad produce engrosamiento pleural por depositos de fibrina, tejidos de granulación e infiltración por células malignas, que llevan como causa obstrucción de linfáticos. No hay conocimiento de valores normales para CEA en derrame pleural.

Hay series de reportes que usaron valores de 2.5 ng/ml. otros utilizaron 12 ng/ml. pero otros encontraron niveles de 10 ng/ml. para separar benignidad de malignidad (16-6) pero estos dieron altos datos de falsos positivos, ya que los procesos inflamatorios tuvieron datos elevados, posiblemente por la misma inflamación y obstrucción de linfáticos.

Pacientes con adenocarcinoma y derrame pleural tienen en el Plasma y líquido pleural elevados los niveles de CEA, que da una sensibilidad de 100% y especificidad de 84%, en esta prueba se usa el criterio de mas de 20 ng/ml.

Pero si se estandariza los niveles de CEA del líquido pleural mayor de 55 ng/ml. hay menor riesgo de error (16).

La razón del por que en enfermedades benignas se incrementa el CEA es desconocida, nosotros sugerimos las siguientes conclusiones:

- 1.- Los niveles de CEA del líquido Pleural y Plasma son pobres en diagnóstico de malignidad.
- 2.- Derrame de adenocarcinoma se puede diferenciar de otros carcinomas o de derrames benignos; mediante esta prueba.
- 3.- Fluido Pleural con CEA mayor de 20 ng/ml; es un óptimo criterio para adenocarcinoma con una sensibilidad de 91% y especificidad de 92%
- 4.- Pacientes con fluidos pleurales de CEA mayor de 5 ng/ml sin la causa específica conocida serviría para un futuro diagnóstico.

Se ha encontrado cifras de 5-10 ng/ml: en pancreatitis, TBP y empiema.

Según el criterio de NYSTROM y colaboradores: la relación de CEA entre los niveles de fluido pleural y plasma debe ser mayor de 2: PF / PL DE CEA 2; con una concentración de CEA en Fluido pleural entre 5-9.9 ng/ml. separa malignidad de benignidad (16)

5.- El criterio de PF de CEA mayor de 55 ng/ml o Pl de CEA mayor de 10 ng/ml. estuvieron presentes en malignidad, específicamente el 98% fue de adenocarcinoma (16)

Indicaciones para la investigación de CEA en Derrames pleurales.-

Se deberá analizar CEA en todos los pacientes que presentan

tanto clínica como radiológicamente derrame pleural, con el fin de llegar a un diagnóstico definitivo. En nuestro estudio se relacionó los valores de CEA con exámenes complementarios que tenían los pacientes, especialmente con citología de expectoración o de líquido pleural, biopsias pleurales, biopsias transbronquiales, BAAR en expectoración o de líquido pleural, inmunoelectroforésis de proteínas.

Con todo esto obtuvimos un alto valor diagnóstico en el menor tiempo posible para el tratamiento ulterior e inmediato que necesita el paciente neumológico.

Punción Pleural para la obtención del líquido pleural.-

La punción pleural es un procedimiento muy útil en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones pleurales, cuya técnica e indicaciones deben ser perfectamente conocidas por todos los médicos prácticos.

Lo fundamental para la realización de este procedimiento es la selección del paciente el mismo que debe de contar al momento del estudio con Historia Clínica Unica Completa, con un examen físico muy preciso; Tiempo de Coagulación, TP, TTP, recuento de plaquetas, Rayos X de tórax PA y L los mismos que deberán ser recientes, en lo posible EKG, espirometría, gases arteriales.

Para practicar una punción pleural, debemos contar con una jeringa estéril, varias agujas de distinta longitud y amplitud de su luz, con mandríl preferentemente, un tubo de ensayo estéril, para recoger la muestra del líquido y enviar al laboratorio. Es indispensable asegurarse antes de la punción, de la permeabilidad de la aguja y el buen deslizamiento del pistón de la jeringa.

El médico desinfectará sus manos y hará la asepsia de la región donde va a puncionar, el enfermo estará sentado cómodamente y un poco inclinado hacia adelante. Si el Paciente no es pusilánime se hará la punción sin anestesia, en caso contrario, puede recurrirse a la anestesia de piel, tejido celular, músculos y pleura con xilocaína al 2% sin epinefrina en cantidad de 3-5 cc.

El sitio de elección para puncionar varía de acuerdo con las condiciones de cada caso particular, pero si se cree que el derrame es libre y está en la gran cavidad, entonces se escoge un punto de declive en la cara axilar o en la cara posterior, por debajo del omóplato. Se palpa bien el borde superior de la costilla elegida y se introduce la aguja rosándola, con objeto de evitar la herida del paquete vasculomervioso que, como se sabe, está situado en el borde costal inferior.

Se introduce la aguja de un solo golpe y se aspira con la jeringa, saliendo el líquido sin mayor dificultad en la mayoría de los casos, hasta obtener la cantidad necesaria para el examen (10-20 cc.). Se saca entonces bruscamente la aguja, y se hace nueva asepsia y un poco de masaje en el orificio de entrada.

Las complicaciones se incluyen neumotórax, hemotórax, edema pulmonar por reexpansión y, en ocasiones, embolismo aéreo.

PRECAUCIONES EN LA PRUEBA DE CEA:

- El CEA debe ser usado solo para el seguimiento del tratamiento en pacientes con cáncer, e investigar su pronóstico (16-9)
- Solo con el valor de CEA no hay que intentar un diagnóstico.

- El CEA en derrame pleural como un indicador de etiología, no excluye malignidad con valores normales (2-16).

- El CEA en derrame pleural es dos veces más alto que en plasma (22-8-20).

- El examen de citología negativa y valores de CEA menores de 12 ng/ml. excluyen malignidad (9)

- El CEA en líquido pleural elevado juntamente con citología positiva fueron diagnóstico para malignidad de derrames de pacientes con cáncer (7-9).

- El CEA es una macromolécula que se puede concentrar en el líquido pleural y en los espacios de membranas peritoneales (8).

- Los niveles de CEA aparecen tempranamente en el curso clínico de la enfermedad (8).

El CEA inmunológico no es selectivo ni suficientemente específico, pero en el 60% de pacientes que tenían cáncer pulmonar tienen una elevada concentración de CEA haciendo caso omiso del tipo histológico en pacientes con niveles de CEA en plasma cerca de 15 ng/ml. el pronóstico, es uniformemente pobre.

CEA en revisiones de otros autores tienen valor, como un marcador pronóstico capaz de sugerir la susceptibilidad de la resección del tumor y a menor grado a confirmar la respuesta objetiva clínica o radioterapia o quimioterapia. Además se encontró que la presencia de CEA no estuvo necesariamente relacionada en el volumen del tumor ni el sitio del órgano meta

tásico, pero refleja la propiedad metabólica y característica individual del tumor en el paciente (13-2)

Pacientes con enfermedad benigna y con presumible enfermedad crónica, ninguna excedió de 6 ng/ml. Nosotros concluimos acerca de que la evaluación clínica del paciente con cáncer y con valores de CEA de 2.5 ng/ml. y 8.0 ng/ml, representan un importante parámetro de discriminación. Tómase en cuenta que un paciente con enfermedad pulmonar benigna puede tener una combinación de fibrosis pulmonar, enfisema, silicosis, bronquitis, enfermedad cardíaca (13). Si un paciente con evidencia de enfermedad pulmonar tiene una concentración de CEA mas de 2.5 ng/ml puede o no tener malignidad y debe ser seguido.

Ultimamente ha sido interesante investigar el CEA en líquido pleural y en plasma para diagnóstico de neoplasias. Las técnicas usadas para el análisis tienen frecuentemente un compromiso para determinar la malignidad o benignidad: arbitrariamente se ha elegido un nivel de concentración de 2.5 y 10 ng/ml para establecer la diferenciación de malignidad y benignidad en el plasma y en el líquido pleural respectivamente (6-7)

En derrame pleural suelen ser los niveles de CEA mas altos de los que corresponden a una muestra de plasma sugiriendo que la CEA sea de origen celular debido a la activa secreción de las células tumorales. Se sabe también que la quimioterapia, las radiaciones y la administración de corticoides pueden influenciar en el aumento de concentración de CEA en los derrames (7).

El diagnóstico de los derrames pleurales malignas frecuentemente se dificulta ya que los hallazgos histológicos son positivos en la mitad de los casos (9). La concentración de CEA mas alto de 55 ng/ml. ocurrieron solo en los derrames malignos (3).

En 1975 Loewenstein y asociados publicaron resultados preliminares que demuestran niveles altos de CEA en derrames malignos, esos resultados han sido confirmados por otros laboratorios (9).

En un estudio se documentó malignidad tanto en derrame pleural como en plasma el CEA con valores en plasma mostró un rango de 0.0 a 2.600 ng/ml. con una mediana de 11.3 y 136 ng/ml. respectivamente.

El CEA con valores para el derrame pleural mostró un rango de 1.6 a 26.500 ng/ml. con una mediana de 50 a 1.637 ng/ml. respectivamente.

En plasma los niveles de CEA fueron menores de 4.9 ng/ml. y en derrames pleural fueron mayores de 10 ng/ml.

En mesotelioma maligno se concluyó que un resultado positivo de CEA no necesariamente tiene papel en su diagnóstico, en estos casos es mas sensible el antisuero antikeratina (11). El CEA del líquido pleural fue menor de 12 ng/ml. en un estudio de 15 mesoteliomas, esto esta en contra con derrames por metástasis pleurales en que el 50% tiene siempre niveles de CEA mayores de 39 ng/ml. en especial en pacientes con adenocarcinoma de pulmón (10)

La localización inmunestructural de proteínas keratin y CEA en mesotelioma maligno fue perfecto con bajas temperaturas y técnicas de color coloidal. El antisuero keratin marca solo filamentos intermedios, estos filamentos circuncan los organelos citoplásmático que fueron incertados en desmosomas. El antisuero CEA marca vesículas citoplásmaticas y gotas. No se definen aún marcadores de microvellosidades (18).

Algunos estudios confirma que los niveles de CEA en plasma están elevados en una gran proporción en Ca. Broncogénico particularmente de células pequeñas pero no es una variable de importancia en el pronóstico. Estos mismos estudios sugieren:

- 1.- Que los niveles de CEA pretratamiento no correlaciona con la sobrevida
- 2.- Que un relativo porcentaje de pacientes con Ca de células pequeñas de pulmón tienen niveles de CEA elevados; los cuales pueden ser monitorizados como un parámetro en el tratamiento (5)

Los niveles de CEA como un indicador del sitio primario en enfermedad metastásica de origen desconocido. Algunos pacientes se presenta con metastásis malignas, de ellos el sitio de origen primario no son identificados en una proporción de 0.23 % a 6.7% En algunos casos el sitio primario no es muy importante para el manejo de la enfermedad en forma específica; usualmente el tratamiento es sintomático.

Muchos pacientes tienen varios sitios de metastásis, pero el número de sitios no correlacionan con los niveles de CEA, el único sitio que relaciona es el hígado.

Los niveles de CEA en plasma cerca de 10 ng/ml. sugiere que la lesión primaria se origina de un órgano derivado del

endodermo, o sea sistema gastrointestinal y sistema respiratorio o tumor de ovario (si no es mucinoso). De 34 pacientes estudiados con tumor primario desconocido lo tenían CEA mayores de 10 ng/ml. y de esos al final del diagnóstico, cinco tenían lugar primario en el pulmón, dos en pancreas, uno en conducto biliar y dos en ovario. Sobre 235 pacientes con uno o mas sitios de metastásis 43% tenían niveles de CEA mayores de 25 ng/ml. y un 20% tenían entre 10 y 25 ng/ml. Cuando no hubo compromiso del pulmón o del hígado por metastásis el 25% tenían mayores de 25 ng/ml. y 13% tenían entre 10 y 25 ng/ml.

En general los resultados de CEA en ese grupo pequeño de pacientes con metastásis de un tumor primario desconocido, mostraron una correlación similar entre el nivel de CEA y el sitio primario (9-32).

Diagnóstico Diferencial de Derrames Pleurales.-

El CEA, la BETA₂ orosomucoide, microglobulina y la alfa-fetoproteína, fueron cuantificada en líquido pleural y suero de 50 hospitalizados para diferenciar efusiones malignas de benignas. Examen citológico del líquido pleural fue positiva y éste se practicó a todos. Se investigo orosomucoide como ayuda para identificación de derrame maligno y benigno. Valores mayores de 100 ng/ 100 ml. fueron encontrados en el 74% de los pacientes con malignidad. La cuantificación paralela de CEA y orosomucoide tiene una elevada sensibilidad de 86% la misma que se incrementa cuando se asocia en el examen citológico. La sensibilidad de la citología fue del 46%. La alfa fetoproteína y la Beta₂ globulina no tuvieron valores clinicos para el diagnóstico de derrame maligno. Por lo tanto se sugiere que el examen de citología se realice en conjunto con el orosomucoide y

CEA en líquido pleural por que tienen un gran valor diagnóstico de derrames pleurales (7).

Valor pronóstico Preoperatorio del CEA, niveles en plasma en pacientes con Ca Broncogénico.- Niveles de CEA en plasma de pacientes preoperatorio fueron medidos por RIA en pacientes con Ca, Broncogénico. Estos datos fueron utilizados para determinar el valor pronóstico de CEA en estos pacientes. La relación principal de los niveles de CEA preoperatorio con el estado de la enfermedad, fue examinar también la histología y la reseabilidad.

Todos los pacientes con niveles de CEA mayor de 6 ng/ml. murieron en menos de 3 años, en tanto que los pacientes que sobrevivieron de 3 a 5 años tuvieron niveles de CEA preoperatorio menor de 6 ng/ml. (12)

La investigación de CEA no tiene significancia pronóstica para pacientes con carcinoma indiferenciado de células grandes y pequeñas, todos tuvieron niveles de CEA menores de 6.0 y todos los pacientes con cáncer de células pequeñas morían descuidados de su preoperatorio inicial. No fué correlacionado entre los niveles de CEA menor de 6.0 ng/ml. contra mayores de 6.0 y la reseabilidad del tumor primario (12)

Los estudios preoperatorios indican que los niveles de CEA son de valor pronóstico en paciente con adenocarcinoma y el epidermoide quienes tenían valores mayores de 6.0 ng/ml. mueren a corto plazo y los que tuvieron larga sobrevivida tuvieron menor de 6.0 ng/ml. (12)

Investigación de CEA en Ca Broncogénico.-

La prueba mostro valores anormales con metastásis clíni-

amente demostrables al tiempo del diagnóstico, tales valores son mas frecuentes en Estadío III

En algunos correlacionó con positividad con sobrevida corta y negatividad con sobrevida un poco mas prolongada.

El dato de CEA en pacientes con enfermedad benigna pulmonar en éste estudio, claramente indica que el uso de 2.5 ng/ml. como un punto de discriminación entre un positivo y otro negativo para pacientes con carcinoma broncogénico; pero la mitad de pacientes con enfermedad pulmonar benigna tenían CEA entre 2.5 y 4.9 ng/ml.

Vincent y colaboradores observaron que pacientes con Ca. broncogénicos con valores de CEA menor de 2.5 tratados por una extirpación quirúrgica tenían post-operatorios favorables.

La mayoría con valores de CEA mas de 20 ng/ml. tenían Estadío IV.

Lesiones que no fueron reseables tenían valores mucho mas altos de 20 ng/ml. (14).

Investigación combinada de CEA y Gonadotropina Coriónica en la detección de tumores malignos.- La concentración de G.C.H. y CEA se midieron en 81 muestras pleurales y líquidos ascíticos sometidos previamente a examen citológico. La CEA y G.C.H. fueron investigadas con respecto al total de proteína. Los niveles de significancia fueron establecidos así:

CEA mayor de 10 ng/ml. y G.C.H. mayor de 10 mIU/ml. y CEA mayor de 500 ng/gr. de proteína y G.C.H. mayor de 500 mIU/

gr. de protefna; el seguimiento clínico se demostró que 55 líquidos estaban asociados con la incidencia de tumor maligno y 26 con no malignos. Estos sugieron que se puede utilizar el CEA y el G.C.H. como ayuda diagnóstica de malignidad.

Para distinguir derrame maligno de derrame tipo inflamatorio como TBP y empiema se deben estudiar los lisosomas que están aumentados en estos líquidos (1).

Condiciones de CEA en plasma para pacientes con Ca. pulmonar avanzado durante la quimioterapia.- El CEA en el plasma fué medido en 24 pacientes con Ca. pulmonar avanzado. Fué estudiado e investigado su valor para pronóstico como indicativo de la efectividad de la quimioterapia. De los pacientes con adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinomas de células escamosas y carcinoma de células grandes, 43% , 24% , 7% , y 13% respectivamente tenían elevados niveles de CEA de 20 ng/ml. o mas alto del dato antes del tratamiento. Los niveles de CEA pretratamiento estaban elevados hasta 20 ng/ml. para 38% de los 163 pacientes con enfermedad extensiva y para 22% de los 80 pacientes con enfermedad limitada. En pacientes con adenocarcinoma del pulmón los niveles de pretratamiento no fueron correlacionados con la respuesta a la quimioterapia ni a la sobrevivida de los pacientes (4-31).

La medida seriada de CEA del plasma fue usada como una técnica no invasiva para monitorizar la respuesta a la quimioterapia, en pacientes en quienes los niveles pretratamientos fue de 20 o menos de 20. Todos los 18 pacientes con respuesta parcial o completa y 5 de 6 pacientes con menor respuesta, mostraron mas de un 36% de baja de los niveles de CEA comparado con los niveles de pretratamiento.

En todos los 9 pacientes con enfermedad progresiva los niveles de CEA estuvieron mucho mas altos después de la quimioterapia. Por consiguiente un incremento de mas del 36% de los niveles basales fue una usual guía para la determinación de cambios en respuesta a la quimioterapia (4-31)

MATERIAL Y METODOS

Durante el período comprendido del primero de enero de 1986 a diciembre del mismo año. Se realizó 36 punciones pleurales en el mismo número de pacientes con diagnóstico de derrame pleural de origen a determinar, o presuntivo de Ca. pulmonar, TBE, desnutrición. Todos los pacientes estudiados estuvieron hospitalizados en el Servicio de Neumología del Hospital General CMR.

De los 36 pacientes: 15 (41.7%) fueron mujeres y 21 (58.3%) fueron hombres.

Las edades fluctuaban entre 84 años el mayor y 32 el menor, con un promedio de 58 años. Todos los pacientes tenían el dato clínico y radiológico de derrame pleural sin diagnóstico etiológico hasta el momento del procedimiento.

Como requisitos necesarios fueron los siguientes criterios de inclusión: Para efectuar el estudio se indicó al paciente la necesidad de realizarle una punción pleural con el fin de complementar su estudio al cuantificar CEA en el líquido pleural. Todos aceptaron el procedimiento y fueron incluidos en el presente estudio.

Contar con el expediente clínico completo, con diagnósticos de presunción, pruebas de coagulación, TP, TTP, plaquetas, Rayos X de tórax PA y L recientes.

Fueron considerados criterios de no inclusión: diátesis hemorrágica, sangrado activo.

Como criterios de exclusión: todos los pacientes que no llenaran los requisitos antes mencionados, falta de cooperación del paciente al momento de realizar el procedimiento/ y todo paciente con cáncer a cualquier nivel del tubo digestivo.

Los pacientes recibieron información detallada del procedimiento a realizarse, no recibieron premedicación alguna, de preferencia debieron estar en ayunas, con soporte de oxígeno en caso necesario, además soluciones intravenosas para mantener vena permeable en caso de emergencia dentro del procedimiento.

Las punciones pleurales se realizaron usando una jeringa de 10 cc con aguja hipodérmica No. 22, se obtuvo 7 cc de líquido pleural en cada paciente, se colocó el líquido en un tubo estéril, para luego proceder a centrifugar a 100 hz. durante 15 minutos hasta observar un sobrenadante, éste es pipeteado para separarlo del sedimento, colocándose el líquido en un nuevo tubo, el cual se cierra herméticamente, se rotula con los datos del paciente, se traslada al laboratorio de Medicina Nuclear conservándolo a una temperatura de 10 grados centígrados con el fin de que la muestra no se hemolice. Se estandarizó los niveles de CEA del líquido pleural en 55 ng/ml. con el fin de que haya menor riesgo de error.

COMPLICACIONES.- no se reportó ninguna.

Es importante señalar que para obtener un resultado óptimo de CEA relacionado con la patología pulmonar, debe haber una adecuada coordinación entre el Médico Neumólogo, El Médico de Medicina Nuclear el mismo que debe estar bien enterado de la presunción diagnóstica, el paciente seleccionado, y la muestra de líquido pleural debe ser suficiente, a temperatura y condiciones adecuadas para tener reportes positivos y no de muestra insuficiente, hemolizada, no demostrable, por lo que se tendría que realizar una nueva punción y retardar el diagnóstico.

RESULTADOS.-

El CEA por si solo no es diagnóstico de ninguna enfermedad pulmonar, por lo que correlacionamos los valores de CEA con reportes histopatológicos emitidos (ya sea biopsias o citológicas o ambos) de cada uno de los pacientes estudiados. En la tabla 1, se correlacionó diagnósticos de patología pulmonar maligna y valores de CEA y en la tabla 2, diagnóstico de patología pulmonar no maligna.

<u>DIAGNOSTICO DE PATOLOGIA PULMONAR MALIGNA</u>	<u>V. DE CEA</u>
1.- Adenocarcinoma bien diferenciado	282 ng/ml
2.- Adenocarcinoma bien diferenciado	180 ng/ml
3.- Adenocarcinoma bien diferenciado	92 ng/ml
4.- Adenocarcinoma poco diferenciado	128 ng/ml
5.- Carcinoma epidermoide Clase V	170 ng/ml
6.- Mesotelioma	71 ng/ml
7.- Mesotelioma	82 ng/ml
8.- Mesotelioma	208 ng/ml.
9.- Mesotelioma maligno	140 ng/ml
10.- Carcinoma epidermoide Clase IV	538 ng/ml
11.- Carcinoma con metástasis a pleura	540 ng/ml
12.- Carcinoma broncogénico Derecho	194 ng/ml
13.- Carcinoma broncogénico, epidermoide Clase III	203 ng/ml.
14.- Ca. Broncogénico Izquierdo	130 ng/ml
15.- CA. broncogénico en bronquio izquierdo Mts. Pleural Izq.	105 ng/ml
16.- Ca. Broncogénico izquierdo con participación pleural y nervio recurrente laríngeo	45 ng/ml
17.- Ca. Broncogénico derecho con Mts. pleurales	177 ng/ml
18.- Ca. broncogénico izquierdo	120 ng/ml
19.- Ca. broncogénico LID	97 ng/ml
20.- Ca. broncogénico LII	500 ng/ml
21.- Ca. broncogénico poco diferenciado	107 ng/ml
22.- Ca. broncogénico Clase IV	88 ng/ml
23.- Carcinoma epidermoide	695 ng/ml
24.- Ca. broncogénico con diseminación pleural	510 ng/ml
25.- Carcinoma epidermoide Clase V	178 ng/ml
26.- Ca. broncogénico con Mts. pleurales	120 ng/ml

TABLA: I

DIAGNOSTICO DE PATOLOGIA PULMONAR NO MALIGNAV. DE CEA

1.- Pleuritis tuberculosa	2.4 ng/ml
2.- Pleuritis tuberculosa	171 ng/ml
3.- Antracosis focal de parenquima pulmonar sin alteraciones histológicas TBP	19 ng/ml
4.- Pleuritis no Especifica	20 ng/ml
5.- Pleuritis Inespecifica	7 ng/ml.
6.- Pleuritis Inespecifica	9,98ng/ml
7.- Pleuritis Aguda Purulenta	49 ng/ml
8.- Pleuritis Crónica Inespecifica	11.2ng/ml
9.- Pleuritis Aguda Fibrinopurulenta y Crónica Focal Inespecifica	No - D
10.- Paquipleuritis Crónica Inespecifica	No - D

TABLA: 2

Se tomó el valor de 55 ng/ml como medida o límite para tratar de hacer una correlación entre benignidad y malignidad. Este valor se tomó en base a otros estudios reportados en la Literatura Médica (16) con esta cifra hay menor riesgo de error.

Como se denota en otros estudios, nosotros encontramos que hubo una buena correlación entre enfermedades pulmonares malignas y CEA cuando los niveles de éste fueron mayores de 55 ng/ml, 22 de 23 pacientes con diagnóstico de patología pulmonar maligna (96.2%) tuvieron valores arriba de 55, lo que con firma lo expuesto, y solo en 1 (3.8%) los valores fueron menores de esta cifra. Tabla 3

CORRELACION DE LOS VALORES DE CEA CON MALIGNIDAD

CASOS DE PATOLOGIA PULMONAR MALIGNA	26	25 (CEA mayor de 55 ng/ml=96.2%)
		1 (CEA menor de 55 ng/ml=3.8%)

TABLA: 3

En 25 de 26 pacientes hubo una correlación del 96.2% entre los valores de CEA mayores de 55 ng/ml con los diagnósticos de malignidad pulmonar, sólo en un caso con diagnóstico de malignidad se reportó niveles de CEA menor de 55 lo que fue igual a 3.8%.

Por otro lado obtuvimos que 9 de 10 pacientes con diagnóstico de patología pulmonar no maligna (90%) tuvieron valores menores de 55 y sólo en un caso (10%) el valor fue mayor de esta cifra. Tabla 4

CORRELACION DE LOS VALORES DE CEA CON BENIGNIDAD

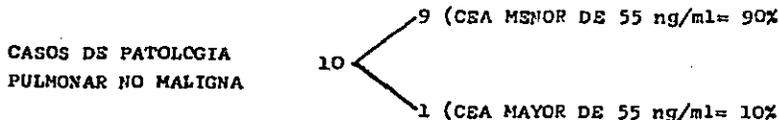


TABLA: 4

De 10 casos de enfermedad pulmonar no maligna en 9 los valores de CEA fueron menores de 55 y sólo en un caso fue mayor de esta cifra. Lo que indica que existió una correlación directa con benignidad cuando los valores fueron de menos de 55, esto sucedió en el 90% de los casos.

EST
SALIR

DEBE
OTEGM

DISCUSION.-

Se realizó un estudio de 12 meses de duración, se incluyen 36 pacientes que reunieron las condiciones requeridas. Se determinó el valor de un marcador tumoral como es el CEA. El total de estudios de niveles de CEA en líquido pleural fue de 36, de los cuales 2 fueron reportados No Demostrables por muestra hemolizada. Las edades variaron de manera sorprendente con un promedio de 58 años, con predominio del sexo masculino en una relación de 1: 1.4 éste estuvo ampliamente correlacionado con padecimientos pulmonares más frecuentes acompañados de derrame pleural como: neoplasias (nuestra principal inquietud), TEP, pleuritis, etc.

Fueron seleccionados pacientes con derrame pleural de etiología a determinar antes del procedimiento. Con todos los exámenes necesarios a mas de Rx de tórax. Se contó con el consentimiento y la colaboración de cada uno de los pacientes. Ya que se dio a conocer la importancia del procedimiento y del posterior estudio del líquido pleural.

La muestra del líquido pleural fué tomada a cada paciente por una sola ocasión en el mismo momento que el médico tratante realizaba la punción pleural (terapéutica-diagnóstica), así como la toma de biopsia. Con ello se evitó incidir una segunda vez.

La punción pleural, no tuvo limitaciones, no trajo dolor, fue soportada por el paciente estudiado, es segura.

Para obtener el líquido pleural (motivo del estudio) se requirió de poco tiempo, es fácil de tomarlo, no se necesita ma-

terial sofisticado, demanda cuidado en el procesamiento y traslado al laboratorio.

Se estandarizó como valor límite de CEA en 55 ng/ml., correspondiendo valores menores a este a benignidad y mayores a malignidad. En ningún caso hubo complicaciones o sea el 0%

El CEA tiene valor como un marcador pronóstico capás de gu gerir la susceptibilidad de la resección del tumor y a menor grado a confirmar la respuesta objetiva clínica, radioterapia o quimioterapia.

En mesotelioma maligno un resultado positivo de CEA, no ne cesariamente da el diagnóstico, en estos casos se refiere ser más sensible el antisuero antikeratina.

El CEA ha sido encontrado de utilidad clínica en el diagnostico para predecir recurrencias del tumor y del pronóstico.

Para aquellos pacientes con carcinoma epidermoide o adenocarcinoma un CEA elevado sugiere un pobre pronóstico (13-2-31).

Sería muy importante el estudio de CEA en líquido pleural y en plasma para diagnóstico de neoplasias, como se está realizando ultimamente.

Los pacientes con cáncer broncogénico con valores menores de CEA pueden ser tratados quirúrgicamente con un post-operatorio favorable. Y con valores elevados no son reseables.

CONCLUSIONES.-

- 1.- Sólo con el valor de CEA no hay que intentar un diagnóstico.
- 2.- El CEA en pacientes con enfermedad pulmonar maligna, con valores de 55 ng/ml o mayores a él, pueden ser un buen criterio para malignidad.
- 3.- Los valores de CEA menores de 55 ng/ml son indicativos en la mayor parte de casos de benignidad.
- 4.- Es fundamental la relación Médico Neumólogo con el Médico Residente y el Médico de Medicina Nuclear con gran experiencia ya que de ellos depende la efectividad de los valores de CEA, (así lo demuestra nuestro trabajo).
- 5.- El CEA ofrece gran beneficio como indicativo de malignidad.
- 6.- El CEA distingue favorablemente derrames malignos de benignos.
- 7.- Las concentraciones de CEA mas altas ocurrieron casi siempre en los derrames malignos: como en cáncer broncogénico, adenocarcinoma.
- 8.- Si un paciente tiene evidencia de enfermedad pulmonar y tiene concentración de CEA normal o un poco mas de lo normal (55 ng/ml) puede tener malignidad y debe ser seguido por su Médico.
- 9.- Citología negativa y valores de CEA menores de 12 ng/ml excluyen malignidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- W. David Couch, MD: Combined effusion fluid tumor marker assay Carcinoembryonic Antigen (CEA) and human chorionic Gonadotropin (hCG), in the detection of malignant tumors. Cancer 48:2475-2479, 1981.
- 2.- Hyman Rochman: Tumor Markers. Nuclear Medicine in Vitro. Segunda Edición :407-410, 1983.
- 3.- Asseo, Plato P. Tracopoulos, George D. Simultaneous enzyme immunoassay of carcinoembryonic antigen in pleural effusion and serum. Am J Clin Pathol 77:66-71, 1982.
- 4.- Tetsu Shinkai, MD. Nagahiro Saigo, MD; et al: Serial plasma Carcinoembryogenic antigen measurement for monitoring patients with advanced lung cancer during chemotherapy. Cancer 57:1318-1323, 1986.
- 5.- Jacob J. Lokich, MD: Plasma CEA levels in small cell lung cancer. Correlation with stage, distribution of metastases, and survival. Cancer 50:2154-2156, 1982.
- 6.- Barun, H.V, et al: Statistical significance of carcinoembryonic antigen in plasma and pleural fluid. Surgery. 1982 Sep;92(3) 561-562.
- 7.- Adrian O. Vladutiu, MD, et al: Differential diagnosis of Pleural Effusions. Clinical usefulness of cell marker quantitation. Chest, 79:3 March,1981.297-301.
- 8.- J. Scott Nyatrom, MD, et al: Carcinoembryonic antigen titers on effusion fluid. Arch Intern Med-Vol 137, July 1977 875-879.

- 9.- R.A. Rittgers, M.D. et al: Carcinoembryonic antigen levels in benign and malignant pleural effusions. *Annals of Internal Medicine* 88: 631-634, 1978.
- 10.- Bruno Paravelli, MD et al : Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. Diagnostic value in malignant mesothelioma, *Cancer* 53:1194-1197, 1984.
- 11.- Kiyoshi Mukai, M.D. Malignant mesothelioma and CEA staining. *The American Journal of Surgical Pathology*, Volume 9 number 2:159-160 February 1985.
- 12.- Joseph P. Concannon, MD et al : Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen (CEA) plasma levels in patients with bronchogenic carcinoma. *Cancer* 42:1477-1483, 1978.
- 13.- R. G. Vincent, MD et al: Carcinoembryonic antigen 228 patients with carcinoma of the lung. *Cancer* 36:2069-2076, 1975.
- 14.- Joseph P. Concannon, MD et al: The carcinoembryonic antigen assay in bronchogenic carcinoma. *Cancer* 34: 184-192, 1974
- 15.- Nora C.J. Sun, MD et al/ Immunohistochemical localization of carcinoembryonic antigen (CEA), CEA-S, and Nonspecific cross-reacting antigen (NCA) in carcinomas of lung. *Cancer* 52:1632-1641, 1983.
- 16.- James M. McKenna, MD et al: Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in exudative pleural effusions. *Chest*, 78:4, October, 1980. 587-590.
- 17.- Manjula K. Gupta, PHD et al: Measurement of a monoclonal-antibody defined antigen (CA19-9) in the sera of patients

- with malignant and nonmalignant diseases. Comparison with carcinoembryonic antigen *Cancer* 56: 277-283, 1985.
- 18.- Michael J. Warhol, MD. The ultrastructural localization of keratin proteins and carcinoembryonic antigen in malignant mesotheliomas. *Am J Pathol* 1984, 116: 385-390.
 - 19.- C.F. Stanford. Concurrent assays of plasma and pleural-effusion levels of carcinoembryonic antigen in the diagnosis of pulmonary disease. *The Lancet*, July 1, 1978:53.
 - 20.- Adrian O. Vladutiu. Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. *The Lancet*, August 19, 1978:20-21.
 - 21.- D. Whitaker, K.B. Shilkin. Carcinoembryonic antigen in tissue diagnosis of malignant mesothelioma. *The Lancet*, June 20, 1981:1369.
 - 22.- M. Klockars et al: Carcinoembryonic antigen in pleural effusions. *The Lancet*, November 11, 1978:1057-1058.
 - 23.- H.C. Thomson, B. Rana. Carcinoembryonic antigen assay in pleural effusions. April 1979, *Annals of Internal Medicine*, Volume 90, Number 4: 720-721.
 - 24.- R.L. Shepherd. Pleural fluid carcinoembryonic antigen determination as an indicator of malignant etiology. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1977, 115 (part2):162.
 - 25.- Silver Spring, MD. precautions in testing for carcinoembryonic antigen. *JAMA*, Oct 2, 1981- Vol. 246, Number 14: 1547.
 - 26.- Burtin P., Chavanel G., Hirsh-Marie H. Characterization of a second normal antigen that cross reacts with CEA. *The J. of Immunol* 111/6,1226-28,1973

- 27.- Coligan J. S., Henkart P.A., Todd G.W., Terry W.D. Heterogeneity of the carcinoembryonic antigen. *Immunochimistry*, 10, 591-99, 1973.
- 28.- "Clinical application of carcinoembryonic antigen assay". Proceedings of a Symposium Nice, Oct. 7-9, 1977.
- 29.- Gautier H. et al. Prognostic value of CEA in patients with squamous cell carcinoma of the lung. in "Clinical application of carcinoembryonic antigen assay". Proceedings of Nice Symp. Oct. 7-9, 1977, *Excerpta Medica*, 219-228, 1978.
- 30.- Gropp C., Lehmann F.G., Havemann E. Carcinoembryonic antigen and ferritin in patients with bronchial carcinoma. in "Clinical application of carcinoembryonic antigen assay". Proceedings of Nice Symp. Oct. 7-9, 1977, *Excerpta Medica*, 204, 1978.
- 31.- Vider W., Kashmiri R., Neeker W.R., Moses B., Muruyama Y. Carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring in the management of radio therapeutic and chemotherapeutic patients. *Am. J. Roentgenol Rad. Ther. Nucl. Med.* 124, 630-635, 1975.
- 32.- Maria Koch, MD. Carcinoembryonic antigen levels as an indicator of the primary site in metastatic disease of unknown origin. *Cancer* 48: 1242-1244, 1981.
- 33.- Ismael Cosio Villegas, Alejandro Celis Salazar, Miguel Cosio Pascal. Función Pleural Exploradora. Aparato Respiratorio. Novena Edición. 711-713. 1975.