

Antígeno carcinoembrionário pleural: casuística do Hospital Universitário Antônio Pedro (1993-1998)

*Pleural carcinoembryonic antigen in Antonio Pedro University
Hospital from 1993 to 1998*

Cyro Teixeira da Silva Junior¹, Gilberto Perez Cardoso¹,
Ana Cristina Oliveira Braga², Vera Lucia R. Belchior³,
Elza B. de Souza³, Leonídia Vieira Antunes³,
Maria Marta Alves Barbosa³, Rosa Maria Ribeiro Vieira³,
Regina Lucia Caetano Gomes³

RESUMO

Introdução: o estudo do antígeno carcinoembrionário pleural (CEA-L), exemplo de marcador tumoral, teve como objetivo avaliar a importância de sua dosagem para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural. **Material e métodos:** realizada 80 dosagens de CEA no líquido pleural de 80 pacientes admitidos no Hospital Universitário Antônio Pedro, entre os anos de 1993 e 1998, para avaliação da causa do derrame pleural. Para dosagem do CEA pleural foi utilizado um kit comercial imunoenzimático - kit MEIA. Características diagnósticas do teste no limiar crítico discriminativo com eficiência máxima. **Resultados:** para o diagnóstico de adenocarcinoma, com limiar discriminativo >20ng/mL, no líquido pleural, a sensibilidade foi de 70%, a especificidade de 90%, o valor preditivo positivo de 80%, o valor preditivo negativo de 90% e eficiência do teste de 90% (p<0,001), numa prevalência de 22,5%. **Conclusões:** a dosagem do CEA-L é útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente o adenocarcinoma pleural.

Descritores: antígeno carcinoembrionário (CEA), derrame pleural, marcador tumoral.

ABSTRACT

Introduction: carcinoembryonic antigen (CEA) is an oncofetal glycoprotein used as a cancer marker. The aim was to reassess the diagnostic value of CEA in the pleural fluids of various diseases, both in benign and malignant. **Material and methods:** 80 patients admitted in Antonio Pedro University Hospital from 1993 to 1998, for diagnostic evaluation of pleural effusions. CEA was determined in pleural fluid according to a commercial automated microparticle enzyme immunoassay (MEIA) in pleural liquid (L-CEA). **Results:** for the diagnosis of pleural adenocarcinoma, with an optimum cut-off value of >20ng/mL, the L-CEA showed a sensitivity of 70% with 90% specificity, positive predictive value of 80%, negative of 90% and accuracy of 90% in a prevalence of 22.5%. The distribution was significant (p<0.001). **Conclusion:** L-CEA determination was of clinical usefulness in differential diagnosis of malignant and benign pleural effusion, mainly pleural adenocarcinoma.

Key words: carcinoembryonic antigen CEA, pleural effusions, tumor marker.

1. Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Rio de Janeiro.

2. Chefe do Serviço de Broncoscopia do Hospital Universitário João de Barros Barreto, Universidade Federal do Pará.

3. Laboratório de Imunopatologia do Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense.

Endereço para correspondência: Professor Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior, Rua da Conceição 13/210, Centro - Niterói - Rio de Janeiro CEP: 24020-080. E-mail: ctsilvajunior@predialnet.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 11/03/2004 e aceito no dia 26/03/2004, após revisão.

Introdução

Derrame pleural é uma síndrome que pode ter como causas doenças torácicas ou extra-torácicas. Classicamente, um líquido pleural pode ser classificado como transudato ou exsudato, de acordo com vários critérios encontrados na literatura¹.

As doenças malignas são exemplos de causas freqüentes de exsudato pleural. Carcinomas broncogênicos, especialmente os adenocarcinomas, linfomas e carcinoma de mama constituem em várias séries publicadas na literatura, 75,0% das causas de derrame pleural maligno¹.

Os exames mais sensíveis, decorrentes dos procedimentos indicados para investigar a causa de um derrame pleural maligno, após suspeita clínica e imagética, são a citopatologia do líquido pleural e o histopatológico pleural. Outros exames disponíveis, que podem auxiliar no diagnóstico, são os marcadores tumorais. O antígeno carcinoembrionário (CEA) é um exemplo¹.

O CEA é um antígeno associado a tumor, descrito a partir de 1965, porém sua primeira dosagem, no líquido pleural, data de 1975². Em 1988, a dosagem do CEA, foi um projeto de pesquisa do Curso de Pós-Graduação em Pneumologia da Universidade Federal Fluminense (UFF), e a partir da defesa de tese de um dos autores passou a fazer parte da rotina de investigação da síndrome do derrame pleural no Serviço de Pneumologia do Hospital Universitário Antônio Pedro (HUAP)².

O objetivo do presente estudo foi avaliar a importância da dosagem do antígeno carcinoembrionário para o diagnóstico diferencial da síndrome do derrame pleural, especialmente, o de causa maligna por adenocarcinoma.

Material e métodos

a) Características do local do estudo: o estudo foi realizado no Ambulatório de Pesquisa em Pleurologia, situado no HUAP, vinculado à UFF, município de Niterói, Estado do Rio de Janeiro. O funcionamento do Ambulatório teve início no ano de 1985, com finalidade de pesquisar as doenças pleurais e de treinar pós-graduandos nos procedimentos de toracocentese e biópsia pleural com agulha de Cope, em estreita correlação com o projeto de pesquisa necessário para a conclusão de curso.

b) Delineamento e período do estudo: a presente pesquisa foi classificada como método de estudo epidemiológico primário, observacional, do tipo transversal, com a finalidade de diagnóstico³. Classifica-se também na categoria de um estudo prospectivo³,

realizado com pacientes que procuraram espontaneamente ou referenciados o ambulatório, entre os anos de 1993 a 1998.

c) Pacientes: para a pesquisa foram selecionadas 80 (oitenta) dosagens de CEA, realizadas no líquido pleural (CEA-L) de 80 pacientes, obedecendo a critérios de exclusão.

d) Critérios de exclusão: líquidos pleurais de pacientes com infecção pelo HIV, ou apresentando a síndrome de imunodeficiência adquirida, insuficiência renal crônica, hemotórax, terapia anticoagulante e trombolítica, presença de fibrina, e àqueles em que o diagnóstico ficou indeterminado, apesar de exaustivamente investigados.

e) Pleurograma: todos os pacientes compareceram ao ambulatório, após diagnóstico clínico e por imagem de síndrome de derrame pleural, para realização de procedimentos e exames mínimos necessários que esclarecessem a causa da síndrome existente.

A classificação de transudato ou exsudato foi realizada através da relação líquido pleural/soro de desidrogenase láctica e proteínas totais, além do gradiente de albumina.

O diagnóstico de tuberculose pleural foi confirmado através dos exames de histopatológico pleural, adenosina desaminase e cultura para Micobactérias no líquido pleural.

O diagnóstico de linfomas através do exame de histopatológico, convencional e especializado, em gânglios cervicais ou de mediastino, e citometria de fluxo no líquido pleural.

O diagnóstico dos diversos tipos de carcinoma broncogênico foi confirmado através dos exames de citopatologia e/ou histopatológico pleural.

O diagnóstico de infarto pulmonar foi confirmado através da evolução clínica, imagética e negatividade no líquido pleural para outras causas.

Empiema pleural pelos marcadores bacteriológicos, glicose e desidrogenase láctica pleural, em relação às dosagens séricas.

Um paciente teve o diagnóstico laboratorial de quilotórax confirmado após dosagens pleurais e séricas de triglicerídeos e colesterol, além do aspecto do líquido pleural e do sobrenadante após centrifugação.

f) Método de dosagem: as amostras de líquido pleural para dosagem de CEA, foram coletadas em frascos padronizados, sem anticoagulante, seco e estéril. Antes de serem testadas sofreram macro-centrifugação, após retração completa do coágulo, retirada da parte celular e bolhas. Clareamento em caso de turvação. Em caso de estocagem, ficaram armazenadas em refrigerador por até 24 horas entre 2 a 8 graus C e,

após este período, em freezer a – 20 graus C, onde permanecem estáveis por até 12 meses para dosagem do CEA-L.

Quando transportadas, as amostras foram embaladas e rotuladas de acordo com as regulamentações nacionais e internacionais aplicáveis, referentes ao transporte de amostras clínicas e agentes biológicos.

A determinação quantitativa do CEA-L foi realizada através do ensaio imunoenzimático de micropartículas (MEIA)⁴, presente no *kit* Abbott AxSYM®. O MEIA é uma técnica desenvolvida pelo *Abbott Laboratories*® onde a enzima fosfatase alcalina atua sobre o fluorocromo 4 metil-umberiferil fosfato. Utilizando como suporte sólido micropartículas, permite tanto pesquisa de antígenos como de anticorpos.

O princípio utilizado é a clivagem enzimática de substratos fluorescentes. O *kit* utilizado possui reagentes, calibradores e controles. A embalagem de reagente possui um frasco com conjugado anti-CEA (camundongo, monoclonal). A precisão do ensaio foi determinada como descrito no *National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)*.

As amostras de pacientes com um valor de CEA excedendo 500ng/μL, foram diluídas manualmente para quantificação da concentração. A sensibilidade de teste do ensaio foi calculada pelo fabricante do *kit*, como sendo maior do que 0,5ng/μL, o que representa a menor concentração determinável de CEA que pode ser diferente de zero. O volume de amostra necessário para executar um único teste CEA no sistema MEIA é de no máximo 150μL. Congelamentos e descongelamentos repetidos das amostras foram evitados.

g) Análise estatística: os parâmetros de sensibilidade, especificidade e eficiência das dosagens, foram utilizados para caracterizar, quantitativamente o rendimento do exame do CEA-L. O limiar de reatividade (limiar crítico discriminativo ou LD) foi escolhido a partir do cálculo de eficiência máxima do

exame, a partir de valores diferentes de sensibilidade e especificidade, determinados a partir de diferentes valores de CEA-L (método do contra-balanço). Para avaliar a probabilidade de diagnóstico de adenocarcinoma pleural com o exame do CEA-L, foi calculado os valores preditivos do teste com o Teorema de Bayes, isto é, utilizando a prevalência da doença (probabilidade pré-teste) no cálculo estatístico^{3,5}.

Como se tratou de uma pesquisa clínica-laboratorial-diagnóstica, a técnica estatística utilizada, e adequada, consistiu na comparação de dois grupos de pacientes: grupo I (com diagnóstico de síndrome de derrame pleural maligno tendo como causa principal adenocarcinoma pleural) e grupo II (grupo controle, com diagnóstico de síndrome de derrame pleural por outras causas). Com esta finalidade um teste não-paramétrico de significância, o teste do qui-quadrado de Pearson, sem a correção de Yates, devido ao tamanho da amostra, foi aplicado para testar a hipótese de que os erros com falsos positivos e falsos negativos ocorreram por mera casualidade, isto é, os valores observados não diferiram dos valores esperados por chance de amostragem.

No grupo I, os testes padrão áureo utilizados para fins de diagnóstico definitivo foi o histopatológico pleural e/ou a citopatologia para células neoplásicas.

Os resultados da pesquisa, decorrentes das análises estatísticas, foram embasados nos dados da casuística disponíveis em uma planilha do *software* Excel MS 2000®. O valor de qui-quadrado foi obtido mediante o manuseio do *software* MedCalc.

O valor de p foi estabelecido em 5% para a probabilidade de erro alfa. Limites de confiança a 95%, foi estabelecido para os indicadores de características do diagnóstico do CEA-L.

Resultados

No total de 80 líquidos pleurais testados, os limites de dosagem do CEA-L encontrados para os grupos I e II, após confirmação diagnóstica nos 80 pacientes discriminados por grupos estão resumidos na tabela 1. A tabela 2 resume a estatística descritiva da idade dos pacientes dos dois grupos estudados.

Após análise das diversas acurácias (eficiências) encontradas do teste do CEA-L, para o diagnóstico de adenocar-

Tabela 1 – Resultados das dosagens quantitativas do CEA-L, método MEIA, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural.

Diagnóstico	Número de pacientes	Limites de CEA-L (ng/mL)
Adenocarcinoma	18	0,6 – 807,0
Carcinoma epidermóide	3	15,4 – 24,4
Carcinoma indiferenciado	1	1,1
Linfomas	3	0,6 – 2,7
Tuberculose	42	0,2 – 20,9
Transudatos	5	0,1 – 1,6
Outros	8	0,7 – 2,4

$\chi^2 = 43, 1723$ ($p < 0,001$)

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

Tabela 2 – Estatística descritiva da idade dos 80 pacientes com derrame pleural maligno e outras causas para dosagem do CEA-L.

Parâmetros	Derrame maligno	Derrame por outras causas
Limites (anos)	18 – 79	8 – 84
Média de idade (anos)	59,14	49,56
Erro padrão	2,81	2,12
Desvio padrão	14,60	20,45
Coefficiente de variação (%)	24,68	41,26

$t = 0,007719$ ($p < 0,05$)

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

Tabela 3 – Resultados das características diagnósticas do exame do CEA-L, método MEIA, para diagnóstico de adenocarcinoma pleural, em 80 pacientes com síndrome de derrame pleural. Limiar de reatividade >20 ng/mL (MEIA).

Características diagnósticas	Resultados (%)	Intervalo de confiança (95%)
Sensibilidade	70,0	60,0 – 80,0
Especificidade	90,0	83,5 – 96,5
Valor preditivo positivo	80,0	71,2 – 88,7
Valor preditivo negativo	90,0	83,5 – 96,5
Eficiência / Acurácia	90,0	83,5 – 96,5
Prevalência da doença	22,5	13,3 – 31,6

Fonte: Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural, Disciplina de Pneumologia, UFF; Laboratório de Imunopatologia, HUAP, UFF.

* MEIA: Ensaio Imunoenzimático de Micropartículas.

cinoma pleural pelo método de MEIA, para diversos valores arbitrados de limiar crítico discriminativo, observou-se que no valor de 20ng/mL, o exame do CEA-L possuía eficiência máxima.

As características quantitativas que validam o exame do CEA-L, nesta casuística, para o diagnóstico de adenocarcinoma pleural, com LD >20 ng/ μ L estão resumidas na tabela 3, com seus respectivos intervalos de confiança a 95% de probabilidade.

Utilizando o teste do qui-quadrado, para avaliar a significância dos resultados entre o grupo dos derrames pleurais malignos e não malignos, encontrou-se o valor de 43,17 ($p < 0,001$).

Discussão

Com a necessidade de re-estruturação dos cursos de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, da Universidade Federal Fluminense, foi criado o Laboratório de Pesquisa em Líquido Pleural. Com a nova estrutura, vinculada à Disciplina de Pneumologia, e já contando com apoio de equipamentos doados pela Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação, exames especializados, e incluídos em projetos de pesquisa, não são realizados no laboratório geral de assistência do HUAP. Outros laboratórios de excelência em assistência, pesquisa e ensino da UFF, como o Laboratório de Imunopatologia, colaboram com a nova estrutura.

Marcadores tumorais

Os marcadores tumorais são macromoléculas produzidas predominantemente por células neoplásicas. A detecção pode ser realizada em amostras diversas como células, biópsias de tecido, sangue ou líquido orgânico⁶.

Uma variedade de substâncias foi qualificada como marcadores tumorais, incluindo antígenos oncofetais, proteínas placentárias, hormônios, enzimas, metabólitos de catecolaminas e outras espécies moleculares. Classicamente, os marcadores tumorais são produzidos por células neoplásicas e liberados na corrente sangüínea. Entretanto, esses marcadores podem ser produzidos por tecidos locais invadidos pelo tumor em resposta a invasão direta ou mudanças metabólicas induzidas pelo tumor⁶.

Assim, o conceito mais preciso de marcador tumoral é: uma substância biológica que expressa alterações celulares e moleculares associadas à transformação maligna.

Existem vários critérios de classificação. O proposto por Schwartz⁷, em 1993, classifica os marcadores tumorais em: a) *intermediários ou precoces* que expressam alterações celulares e moleculares antes do aparecimento da malignidade; e b) *marcadores tumorais diagnósticos*: presentes em associação com a malignidade.

Os marcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

Os marcadores tumorais diagnósticos podem ser úteis no manejo clínico dos pacientes com câncer, auxiliando nos processos de diagnóstico, estadiamento, avaliação de resposta terapêutica, detecção de recidivas e prognóstico.

Outros testes imunológicos para dosagem do CEA

As primeiras pesquisas sobre CEA na literatura internacional utilizavam como técnica de dosagem o radioensaio². As primeiras dosagens no Laboratório de Imunopatologia do HUAP foram pela técnica de *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA), cujo substrato forma um produto colorimétrico, e possui elevada sensibilidade e especificidade, rapidez, custo baixo, objetividade de leitura e possibilidade de adaptação a diferentes graus de automação^{2,8}.

Os autores não encontraram na literatura pesquisada dosagens de CEA-L pela técnica de MEIA para comparação de resultados.

Outras técnicas ou testes imunológicos para dosagem de marcadores tumorais, tais como a quimioluminescência e a imunofluorimetria a tempo resolvido, também estão disponíveis comercialmente, mas com ausência de pesquisas em nosso meio para parâmetros diagnósticos no líquido pleural^{9,10}.

Idade dos pacientes

A média de idade dos pacientes com derrame pleural maligno foi de 59,14 anos com limites de 18 e 79 anos, desvio padrão de 14,6 e coeficiente de variação de 24,68%. A média de idade dos pacientes com derrame pleural por outras causas foi de 49,56 anos com limites de 8 e 84 anos, desvio padrão de 20,45 e coeficiente de variação de 41,26%.

A comparação da média de idade dos dois grupos pelo teste t de Student fornece um resultado de $t = 0,0077$, o que determinou a conclusão de $p < 0,05$. Os resultados obtidos estão de acordo com a literatura pesquisada, que apresenta valores de idade maiores nos casos de neoplasias^{11,15}.

Limiar crítico discriminativo e parâmetros de validade

As características diagnósticas do exame do CEA-L, na presente pesquisa, dosado pelo ensaio enzimático de micropartículas (MEIA), para o diagnóstico de adenocarcinoma pleural, estão resumidas na tabela 3.

Para valorizar uma dosagem de CEA no líquido pleural devemos lembrar as doenças que elevam seu valor sem haver malignidade, isto é, são casos de falso-positivo do exame: empiema pleural, doença hepática, pancreatite, tabagismo, doenças crônicas em geral e alguns relatos isolados de tuberculose, que devem ser excluídas antes de se pensar em malignidade, o que faz aumentar muito o valor preditivo positivo do exame¹¹. No presente estudo, somente um caso de tuberculose pleural ultrapassou o limite de reatividade determinado.

O limiar de reatividade (ponto de corte) utilizado para distinguir derrames neoplásicos de derrames não neoplásicos, na maioria das vezes, são arbitrariamente definido pelos autores, o que acarreta mudanças na sensibilidade e especificidade do exame pesquisado. Existe duas técnicas estatísticas para definir um limiar de reatividade de um exame: o do contra-balanço, utilizado na pesquisa atual, cujo valor escolhido é determinado pela acurácia máxima calculada, ou pelo estudo da área sob uma curva ROC (*receiver operating characteristics curve*)⁵.

Um trabalho¹² utilizando um ponto de corte maior para CEA-L (40ng/mL), apesar da sensibilidade bastante diminuída, a especificidade foi máxima (100%). Utilizando um ponto de corte menor (5,0ng/mL) o exame alcançou máxima sensibilidade, reduzindo a especificidade do exame para 91,4%.

A maior parte dos estudos, *apud* Braga e colaboradores², recomendam que o ponto de corte para diferenciação de derrames benignos e malignos seja 10ng/mL. Estudos comparativos dosando o CEA-L em pacientes com derrame pleural, mesmo que o diagnóstico de malignidade já estivesse estabelecido, foram importantes para determinar esse ponto de corte. A maioria desses estudos indica que usando ponto de corte 10ng/mL são excluídas praticamente todas as doenças benignas onde o CEA-L está elevado.

Na presente casuística, escolhemos o ponto de corte pelo método do contra-balanço, como sendo de 20ng/mL, o que pode ter reduzido a sensibilidade para o diagnóstico, mas selecionou a acurácia (eficiência) máxima do exame. Somente um paciente com tuberculose pleural apresentou dosagem quantitativa de 20,9ng/mL para o CEA-L.

Os resultados encontrados no estudo atual estão de acordo com vários outros, mas com técnicas de dosagem por radioimunoensaio ou ELISA^{13,14,15}.

Concluimos que a dosagem do CEA-L é útil como auxílio diagnóstico de derrame pleural maligno, especialmente do adenocarcinoma pleural.

Agradecimentos

Os demais autores desejam agradecer o Prof. Dr. Cyro Teixeira da Silva Junior pela orientação e cálculos da análise estatística necessária à apresentação da pesquisa. Seus conhecimentos sobre o tema "Estatística Médica" estão se tornando ferramentas valiosas para a agilização da publicação dos diversos artigos originais oriundos de nosso árduo trabalho no dia a dia na Universidade Federal Fluminense.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Neves DD, Silva Junior CT, Chibante AM. Derrame pleural. In: Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro. Pneumologia: prática e atual. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. p185-99.
2. Braga ACO. Estudo do antígeno carcinoembrionário no diagnóstico dos derrames pleurais [dissertação]. Niterói (Rio de Janeiro): Universidade Federal Fluminense; 1990.
3. Menezes AMB. Epidemiologia das doenças respiratórias. 1a. ed. Rio de Janeiro (RJ): Revinter; 2001.
4. Bonjean S, Cristoferi M, Ratibondi S. Analytical

- contribution of CEA MEIA IMX. *J Nucl Med Allied Sci* 1990;34(4 Suppl):261-70.
5. Soares JF, Siqueira AL. *Introdução à estatística médica*. 2a ed. Belo Horizonte (MG): Coopmed; 2002.
 6. Silva Junior CT, Cardoso GP. Endocrine expression in bronchogenic carcinoma. *Rev Port Pneum* 2003;IX (2):109-15.
 7. Schwartz MK. Cancer markers. In: De Vita Jr VT, Hellman S, Rosemberg SA. *Cancer: principles and practices of oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1993. p531-42.
 8. Maiolini R, Bagrel A, Chavance C, Krebs B, Herbeth B, Masseyeff R. Study of an enzyme immunoassay kit for carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1980;26(12):1718-22.
 9. Lin J, Yan F, Ju H. Noncompetitive enzyme immunoassay for carcinoembryonic antigen by flow injection chemiluminescence. *Clin Chim Acta* 2004;341(1-2):109-15.
 10. Matsumoto K, Yuan J, Wang G, Kimura H. Simultaneous determination of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in human serum by time-resolved fluoroimmunoassay. *Anal Biochem* 1999;276(1):81-7.
 11. 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;8(4):487-91.
 12. Villena V, Lopez-Encuentra A, Echave-Sustaeta J, Martin-Escribano P, Ortuno-de-Solo B, Estenoz-Alfaro J. Diagnostic value of CA 72-4, carcinoembryonic antigen, CA 15-3, and CA 19-9 assay in pleural fluid. A study of 207 patients. *Cancer* 1996;78(4):736-40.
 13. Hernandez L, Espasa A, Fernandez C, Candela A, Martin C, Romero S. CEA and CA 549 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusion. *Lung Cancer* 2002;36(1):83-9.
 14. Miedouge M, Rouzaud P, Salama G, Pujazon MC, Vincent C, Mauduyt MA, Reyre J, Carles P, Serre G. Evaluation of seven tumour markers in pleural fluid for the diagnosis of malignant effusions. *Br J Cancer* 1999;81(6):1059-65.
 15. Ferrer J, Villarino MA, Encabo G, Felip E, Bermejo B, Vila S, Orriols R. 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(8): 1488-95. ■

Inserir Bula resumida do SPIRIVA

Atenção! Retirar fio de marcação do box.