Dijagnostička vrijednost ultrazvučnoga pregleda prsnoga koša u razlikovanju pleuralnih izljeva maligne i nemaligne etiologije

Piskač Živković, Nevenka

Doctoral thesis / Disertacija

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:351350

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nevenka Piskač Živković

Dijagnostička vrijednost ultrazvučnoga pregleda prsnoga koša u razlikovanju pleuralnih izljeva maligne i nemaligne etiologije

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Nevenka Piskač Živković

Dijagnostička vrijednost ultrazvučnoga pregleda prsnoga koša u razlikovanju pleuralnih izljeva maligne i nemaligne etiologije

DISERTACIJA

Zagreb, 2019.

UNIVERSITY OF ZAGREB
SCHOOL OF MEDICINE

Nevenka Piskač Živković

Diagnostic validity of thoracic ultrasound in distinguishing malignant and nonmalignant pleural effusions

DOCTORAL THESIS

Zagreb, 2019.

Disertacija je izrađena u Zavodu za pulmologiju, Klinike za unutarnje bolesti, Kliničke bolnice Dubrava, Av. Gojka Šuška 6, Zagreb.

Mentor: prof. dr. sc. Neven Tudorić, dr. med.
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinika za unutarnje bolesti, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb.

Doktorska disertacija provedena je zahvaljujući potpori i nesebičnoj podršci brojnih kolega i drugih zdravstvenih djelatnika Kliničke bolnice Dubrava s kojim uspješno surađujem u svakodnevnom kliničkom radu.

Posebno bih se htjela zahvaliti mentoru prof. dr. sc. Nevenu Tudoriću na pomoći kod izbora teme doktorske disertacije, iskrenim primjedbama i danim smjernicama.

Osobito važna bila mi je potpora dr. sc. Željka Kuštera za statističku obradu i strpljivo tumačenje dobivenih rezultata.

Zahvalna sam mr. sc. Marceli Živković i mag. Brankici Štimac za odabir optimalne laboratorijske dijagnostičke metode, nesebičnoj pomoći i susretljivosti tijekom prikupljanja i laboratorijske obrade podataka.

Kolegicama i kolegama iz Hrvatskog društva za ultrazvuk u medicini i biologiji dugujem veliko hvala za promicanje primjene ultrazvuka u kliničkoj praksi. Kontinuirano provođenje pulmoloških dijagnostičkih metoda uz pomoć torakalnog ultrazvuka bio mi je jedan od ključnih uvjeta za odabir teme doktorske disertacije.

Djelatnicima Zavoda za pulmologiju, KB Dubrava i Bolnice za plućne bolesti i tuberkulozu Klenovnik dugujem veliku zahvalnost, bez njihove pomoći praktična izrada rada ne bi bila moguća.

Na kraju se želim zahvaliti svojoj obitelji na ljubavi, strpljivosti i potpori, a posebno sinu Borni i suprugu Hrvoju kojima posvećujem ovu doktorsku disertaciju.

SADRŽAJ

Popis oznaka i kratica V
1. UVOD I SVRHA RADA 1
1.1. Osnovne karakteristike pleuralnog izljeva 1
1.2. Makroskopski nalaz pleuralnog izljeva 2
1.3. Biokemijska analiza pleuralnog izljeva 2
1.4. Citološka analiza pleuralnog izljeva 4
1.5. Limfocitni pleuralni izljev 5
1.5.1. Maligni pleuralni izljev (MPI) 5
1.5.2. Tuberkulozni pleuralni izljev 6
1.5.3. Pleuralni izljev nakon kardiokirurškog zahvata 8
1.5.4. Pleuralni izljev u bolesnika s reumatoidnim artritisom 9
1.5.5. Pleuralni izljev u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE) 9
1.5.6. Pleuralni izljev kao posljedica sarkoidoze i drugih sistemskih autoimunih bolesti 10
1.6. Ultrazvučni pregled prsnog koša 10
1.6.1. Ultrazvučne karakteristike pleuralnih izljeva 11
1.6.2. Ultrazvučne karakteristike visceralne i parijetalne pleure 15
1.7. Razlikovanje pleuralnih izljeva pomoću slikovnih metoda 17
2. HIPOTEZA 20
3. CILJEVI RADA 21
3.1. Opći ciljevi 21
3.2. Specifični ciljevi 21
4. MATERIJALI I METODE 22
4.1. Ispitanici 22
4.1.1. Osnovi uvjeti za uključenje bolesnika u studiju 22
4.1.2. Podjela bolesnika prema ultrazvučnim karakteristikama pleuralnog izljeva 22
4.2. Dijagnostičke metode 23
4.2.1. Ultrazvučni pregled prsnog koša i torakocenteza 23
4.2.2. Procjena makroskopskog izgleda pleuralnog punktata 24
4.2.3. Biokemijska analiza pleuralnog izljeva 25
4.2.4. Citološka analiza pleuralnog izljeva 26
4.2.5. Postupci za dokazivanje malignog i tuberkuloznog pleuralnog izljeva 26

4.3. Statistička obrada podataka ... 27
5. REZULTATI ... 28
5.1. Ispitanici - podjela prema konačnoj dijagnozi ... 28
5.1.1. Bolesnici s dokazanim malignim pleuralnim izljevom ... 28
5.1.2. Bolesnici s dokazanim nemalignim pleuralnim izljevom ... 29
5.2. Ultrazvučne karakteristike pleuralnog izljeva ... 30
5.2.1. Nodularnost pleure ... 30
5.2.2. Zadebljanje pleure ... 33
5.2.3. Anehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva ... 35
5.2.4. Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva ... 37
5.2.5. Ultrazvučni nalaz pleuralnih adhezija ... 39
5.2.6. Kompleksni septirani ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva ... 41
5.2.7. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva ... 44
5.2.8. Usporedba osjetljivosti ultrazvučnih parametara s podacima iz literature ... 46
5.3. Makroskopske karakteristike pleuralnog izljeva ... 47
5.3.1. Hemoragičan pleuralni izljev ... 47
5.3.2. Zamućenost seroznog pleuralnog izljeva ... 49
5.4. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva ... 51
5.4.1. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignog pleuralnog izljeva ... 52
5.4.2. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji nemalignog pleuralnog izljeva ... 54
5.5. Biokemijski parametri u bolesnika s pleuralnim izljevom ... 56
5.6. Integralna dijagnostika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva (UZV, makroskopski i biokemijski parametri) ... 62
5.7. Algoritam dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve ... 67
5.7.1. Upute za preuzimanje aplikacije i logističku regresiju zadanih varijabli ... 68
6. RASPRAVA ... 71
7. ZAKLJUČAK ... 79
8. SAŽETAK ... 81
9. SUMMARY ... 82
10. POPIS LITERATURE ... 83
11. ŽIVOTOPIS ... 91

POPIS OZNAKA I KRATICA

ADA .....adenozin-deaminaza

ANOVA .....analiza varijancije

ATP .....adenozin trifosfat

BTS.....Britansko torakalno društvo (*engl. British Thoracic Society*)

CABG.....kardiokirurška revaskularizacija (*engl. coronary artery baypass graft*)

CRP .....C reaktivni protein

CT.....kompjuterizirana tomografija (*engl. computed tomography*)

ES .....elektrosimulator srca

IFN-gama .....intergeron gama

IGRA .....test oslobađanja interferona gama

IL .....interleukin

LDH.....laktat dehidrogenaza

LDHA.....laktat dehidrogenaza A

MGIT.....hranjiva tekućina podloga za *Mycobacterium tuberculosis*

MPI.....maligni pleuralni izljev

MSCT.....višeslojna kompjuterizirana tomografija

NAAT.....test amplifikacije nukleinskih kiselinama

NHL.....ne-Hodgkinov linfom (*engl. non hodgkin lymphoma*)

NMPI.....nemaligni pleurlani izljev

NPV.....negativna prediktivna vrijednost

NTproBNP .....prekursor natriuretskog hormona

PAI-1 .....inhibitor aktivatora tkivnog plazminogena tip 1

PCI.....perkutana koronarna intervencija (*engl. percutaneous coronary intervention*)

PET.....pozitronska emisijska tomografija (*engl. positron emission tomography*)

PPV.....pozitivna prediktivna vrijednost

RA .....reumatoidni artritis

RF.....reumatoidni faktor

ROC krivulja .....krivulja odnosa osjetljivosti i specifičnosti (*engl. receiver operating characteristics*)

ROS .....slobodni kisikovi radikali (*engl. reactive oxygen species*)

SE .....sedimentacija eritrocita

SLE.....sistemski eritematozni lupus (*engl. systemic lupus erythematosus*)

TNF-alfa.....čimbenik tumorske nekroze alfa

TUS .....torakalni ultrazvuk ili ultrazvuk prsnog koša (*engl. thoracic ultrasound*)

tPA.....aktivator tkivnog plazminogena

UZV.....ultrazvuk (*engl. ultrasound*)

VATS .....video-asistirana torakoskopska kirurgija (*engl. video-assisted thoracoscopic surgery*)

1. UVOD I SVRHA RADA

1.1. Osnovne karakteristike pleuralnog izljeva

Pleuralni izljev je nakupljanje tekućine u pleuralnom prostoru. U fiziološkim uvjetima količina pleuralne tekućine ne prelazi 10 ml zbog ravnoteže u stvaranju tekućine na razini kapilara visceralne i parijetalne pleure te resorpcije putem limfne drenaže. Pleuralni izljev nastaje u slučaju porasta hidrostatskog tlaka, smanjenja onkotskog tlaka, porasta permeabilnosti kapilara visceralne i parijetalne pleure i/ili smanjene limfne drenaže uslijed različitih patoloških procesa.

Najčešći simptomi pleuralnog izljeva su pleuralna bol probadajućeg karaktera, koja se pojačava prilikom dubokog disanja ili kašlja, zaduha te suhi podražajni kašalj. Ovisno o patofiziologiji nastanka, pleuralni izljev može biti obostran ili jednostran, a količina tekućine tijekom dijagnostičkog postupka izrazito je varijabilna. Dijagnostički postupak, nakon slikovne obrade (RTG snimka srca i pluća, MSCT prsnog koša), najčešće započinje torakocentezom i analizom pleuralnog izljeva.

Biokemijskom analizom pleuralnog izljeva prema Lightovim kriterijima razlikuju se transudativni i eksudativni pleuralni izljevi (senzitivnost 98 %, specifičnost 74 %) (1). Ako je ispunjen najmanje jedan od navedenih kriterija, pleuralni je izljev klasificiran kao eksudat:

- omjer proteina u pleuralnom izljevu i serumu >0,5;
- omjer LDH u pleuralnom izljevu i serumu >0,6;
- LDH u pleuralnom izljevu veća od 2/3 gornje granice normale laktat dehidrogenaze u serumu.

Postoje i dodatni kriteriji, primjerice:

- kolesterol u pleuralnom izljevu >45 mg/dl.

1.2. Makroskopska analiza pleuralnog izljeva

Promatranje makroskopskog izgleda pleuralnog punktata sastavni je dio dijagnostičkog postupka (2). U tablici 1.1. prikazane se makroskopske karakteristike pleuralnih izljeva u odnosu na njihovu etiologiju.

Tablica 1.1. Makroskopski nalaz pleuralnih izljeva različite etiologije

serozni bistri	transudat bilo koje etiologije, parapneumonični pleuralni izljev
serozni zamućen	parapneumonični i maligni pleuralni izljev
hemoragični	maligni, tuberkulozni, plućna embolija, stanje nakon perikardiotomije
mliječni	hilotoraks zbog povišenih vrijednosti triglicerida, kolesterola ili empijem
mukopurulentni	empijem, reumatoidni artritis

1.3. Biokemijska analiza pleuralnog izljeva

Većina eksudata ima apsolutnu koncentraciju proteina >30 g/l (3 g/dl), premda primjena diuretika kod bolesnika s kardijalnom dekompenzacijom može povisiti koncentraciju proteina do razine eksudata. Takvi bolesnici imaju razliku albumina u serumu i pleuralnom izljevu >12 g/l (1,2 g/dl). Kod graničnih vrijednosti biokemijske analize pleuralnog izljeva u razlikovanju transudata i eksudata može se odrediti NTproBNP (*engl. N-terminal pro B-type natriuretic peptide*) u serumu. Povišena vrijednost upućuje na transudat koji je posljedica kardijalne dekompenzacije (3). Tuberkulozni pleuralni izljev ima koncentraciju proteina >40 g/l (4). Ako je vrijednost proteina u pleuralnom punktatu 70 do 80 g/l, treba razmišljati o Waldenströmovoj makroglobulinemiji te o multiplom mijelomu (5).

Povišena aktivnost laktat dehidrogenaze (LDH) u pleuralnom izljevu (određena prema Lightovim kriterijima) predstavlja ključ u razlikovanju transudata i eksudata. Postoje određene bolesti i stanja kod kojih je LDH u pleuralnom izljevu >1000 IU/l, a to su empijem, reumatoidni artritis (RA) i sporadično maligni pleuralni izljev (6). Pleuralni izljev koji je posljedica infekcije s *Pneumocystis jiroveci* tipično ima omjer LDH u pleuralnom izljevu i serumu >1, uz

istovremeni omjer proteina u pleuralnom izljevu i serumu <0,5. Takav omjer povremeno nalazimo i kod malignih pleuralnih izljeva (7).

Kolesterol u pleuralnom izljevu posljedica je degeneracije stanica i pojačane vaskularne permeabilnosti. Vrijednost >45 mg/dl jedan je od kriterija za potvrdu eksudata. Vrijednost >250 mg/dl, uz snižene vrijednosti triglicerida <110 mg/dl, ukazuju na kolesterolski pleuralni izljev tzv. pseudohilotoraks. Takav pleuralni izljev znak je dugotrajna pleuralnog izljeva, primjerice kod tuberkuloze ili RA (8). Vrijednosti triglicerida u pleuralnom izljevu >110 mg/dl, mliječnog makroskopskog nalaza, ukazuje na hilotoraks. Etiološki, takav tip izljeva pojavljuje se kod traumatske ili kirurške ozljede duktus toracikusa ili smanjene limfne drenaže najčešće uslijed maligne bolesti (9).

Snižene vrijednosti glukoze <60 mg/dl (3,33 mmol/l) ili omjer glukoze u pleuralnom izljevu i serumu <0,5 pojavljuju se kod RA, empijema pleure, malignog pleuralnog izljeva, tuberkuloze, SLE i rupture ezofagusa (10). Vrijednost pH pleuralnog izljeva <7,30 uz uredan nalaz pH krvi posljedica je istih uzroka kao snižena vrijednost glukoze u pleuralnom izljevu (11). Vrijednost amilaza iznad gornje granice normale vrijednosti amilaza u serumu ili omjer amilaza u pleuralnom izljevu i serumu >1 upućuje na akutni ili kronični pankreatitis, rupturu ezofagusa ili maligni pleuralni izljev (12). NTproBNP u serumu pokazatelj je kardijalne dekompenzacije (13).

Adenozin deaminaza (ADA) u pleuralnom izljevu važna je za razlikovanje tuberkuloznog i malignog pleuralnog izljeva u citološki i mikrobiološki negativnom limfocitnom pleuralnom izljevu. U rezultatima meta analiza, vrijednost ADA <40 IU/l isključuje tuberkulozni pleuritis u regijama s visokom prevalencijom tuberkuloze (14, 15). CRP u pleuralnom izljevu značajno je povišen kod parapneumoničnog pleuralnog izljeva i empijema. Ostale etiološke skupine eksudativnog pleuralnog izljeva, primjerice tuberkulozni, maligni pleuralni izljev (osobito mezoteliom), pleuralni izljev u bolestima vezivnog tkiva ili nakon perikardiotomije, također će dati povišene vrijednosti CRP-a u odnosu na skupinu transudativnih pleuralnih izljeva (16).

Vrijednost D dimera (razgradni produkti fibrina) u makroskopski hemoragičnom u odnosu na serozni eksudativni pleuralni izljev, neovisno o njihovoj etiologiji, ne pokazuju značajniju razliku (17). Ako se promatra skupina eksudativnih pleuralnih izljeva prema njihovoj etiologiji, tuberkulozni pleuralni izljevi su pokazali povišene vrijednosti D dimera, ali bez statističke

značajnosti unutar skupine (18). Druga skupina autora zabilježila je statistički značajno više vrijednosti D dimera u skupini tuberkuloznih pleuralnih izljeva i empijema u odnosu na maligne pleuralne izljeve (19, 20).

Maligne stanice koriste proces aerobne glikolize za sintezu molekule ATP, čak i u uvjetima dobre oksigenacije, što je poznato kao Warburgov efekt (21). Posljedično se nakuplja veća količina laktata, potiče angiogeneza i smanjuje razina slobodnih kisikovih radikala (ROS). Enzim koji omogućava odvijanje aerobne glikolize je laktat dehidrogenaza A (LDHA). Mjerenje aktivnosti ovog enzima sugerira metaboličku aktivnost malignih stanica. Vergon i suradnici (22) zabilježili su pojačanu aktivnost enzima LDHA u malignom pleuralnom izljevu.

1.4. Citološka analiza pleuralnog izljeva

Citološka analiza pleuralnog izljeva je dijagnostička metoda koja služi za verifikaciju staničnog sastava pleuralnog izljeva. Broj i vrsta stanica pleuralnog izljeva karakteristika transudata i eksudata značajno se razlikuju. Kod transudata celularnost je manja, a najčešće dominiraju mezotelne stanice uz miješani stanični sastav limfocita, neutrofila i eozinofila. Također možemo na temelju dominantnosti pojedinih tipova stanica promišljati o etiologiji eksudativnog pleuralnog izljeva. Parapneumonični pleuralni izljev i empijem karakterizira neutrofilni tip izljeva kada broj neutrofila u pleuralnom izljevu prelazi 20 % (23), dok eozinofilni tip pleuralnog izljeva karakterizira broj eozinofila veći od 10 %. Etiologija takvog tipa eozinofilnog pleuralnog izljeva može biti različita, od benigne do maligne etiologije. Diferencijalno dijagnostički treba razmotriti sljedeće dijagnoze: pneumotoraks, hematotoraks, plućni infarkt, gljivične i parazitne bolesti, tuberkulozni pleuralni izljev, maligni pleuralni izljev (karcinom, limfom, multipli mijelom), lijekovi, parapneumonični izljev, kronični eozinofilni izljev i azbestozu pluća (24). Limfocitni tip pleuralnog izljeva karakterizira broj limfocita veći od 50 % (25). Citološka analiza pleuralnog izljeva također je dijagnostička metoda kojom se mogu dokazati maligne stanice u pleuralnom izljevu.

1.5. Limfocitni pleuralni izljev

Kada broj limfocita u pleuralnom izljevu prelazi 50 %, govorimo o limfocitnom pleuralnom izljevu. Više od polovice malignih pleuralnih izljeva ima 50 do 70 % limfocita (26). Diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir tuberkuloza (osobito kada je broj limfocita >80 %), sarkoidoza, stanje nakon perikardiotomije, RA i druge sistemske autoimune bolesti (27, 28). Razlikovanje malignog od specifičnog limfocitnog pleuralnog izljeva postaje klinički problem kod mikrobiološki i citološki negativnog nalaza (29).

1.5.1. Maligni pleuralni izljev (MPI)

Dijagnoza malignog pleuralnog izljeva temelji se na dokazu malignih stanica u citološkom nalazu pleuralnog izljeva i/ili bioptatu parijetalne/visceralne pleure. MPI je u 75 % slučajeva uzrokovan metastazom tumora pluća, dojke ili limfomom (30). Najčešći patohistološki tip tumora pluća je metastatski adenokarcinom. Ostali primarni tumori su gastrointestinalnog i genitourinarnog porijekla, dok je 5 do 10 % malignih pleuralnih izljeva nejasna primarna lokalizacija. Učestalost mezotelioma veća je u regijama s većom izloženošću azbestu (31). Hematološke neoplazme, kao što su multipli mijelom i kronična limfocitna leukemija, mogu uzrokovati pleuralni izljev. Ne-hodgkinov limfom i Hodgkinova bolest praćeni su pleuralnim izljevom u 20 do 30 % bolesnika. Iznimno rijetko, pleuralni izljev može biti jedina klinička manifestacija limfoma (32).

Prema Lightovim kriterijima većina malignih pleuralnih izljeva su eksudati, dok 3 do 10 % izljeva ima biokemijske karakteristike transudata (33). Citološka analiza pleuralnog izljeva prva je metoda izbora kod sumnje na maligni pleuralni izljev. U odnosu na biopsiju pleure manje je invazivna i dostupnija većini Centara. Osjetljivost ove dijagnostičke metode procijenjena je na 60 % uz dodatnih 15 % nakon ponovljene torakocenteze (34). Osjetljivost značajno ovisi o histološkom tipu tumora. Primjerice, za adenokarcinom pluća iznosi 78 %, za karcinom malih stanica 53 %, dok za planocelularni karcinom iznosi 25 % (34). Uspješnost metode ne ovisi o volumenu pleuralnog izljeva kao ni o tehnici citološke analize (35).

Loddenkemper i suradnici (36) u svojem radu navode osjetljivost ponovljene citološke punkcije kao potvrdu maligne etiologije pleuralnog izljeva 62 %, medicinske torakoskopije 95 %, dok je ukupna uspješnost dobivena kombiniranjem ovih dijagnostičkih metoda procijenjena na 97 %. Nije zabilježena značajnija razlika uspješnosti ovih dijagnostičkih metoda za tumore ekstratorakalne i intratorakalne primarne lokalizacije. Slični rezultati dobiveni su i u radovima ostalih autora (37, 38). U slučaju negativnog citološkog nalaza i potrebe za daljnjom invazivnom dijagnostičkom obradom, indicirana je biopsija pleure. Medicinska torakoskopija danas nije dostupna u svim dijagnostičkim centrima, zbog čega je prva metoda izbora najčešće biopsija pleure vođena ultrazvukom ili CT-om, a u slučaju negativnog nalaza kirurška metoda VATS (*engl. video-assisted thoracoscopic surgery*).

Paramaligni pleuralni izljevi dodatni su dijagnostički izazov. Naime, pleuralni izljevi udruženi s malignom bolešću pluća mogu biti i druge etiologije. Primjerice, to mogu biti: postopstruktivna pneumonija i posljedično parapneumonični pleuralni izljev, plućna embolija, hilotoraks uslijed opstrukcije duktus toracikusa, transudat kao posljedica postopstruktivne atelektaze ili hipoalbuminemije zbog tumorske kaheksije. Također može biti i posljedica radioterapije ili kemoterapije (metotreksat, ciklofosfamid, bleomicin) (28, 29, 38).

1.5.2. Tuberkulozni pleuralni izljev

Tuberkulozni pleuritis je najčešći oblik ekstrapulmonalne tuberkuloze. Uglavnom je unilateralan i pokazuje sklonost spontanoj regresiji. Kod određenog broja bolesnika može progredirati do empijema (39, 40). Prema biokemijskoj analizi eksudat je sljedećih karakteristika: ukupni proteini >30 g/l, povišene vrijednosti LDH koje često prelaze 500 IU/l, vrijednost pH <7,40 i razina glukoze obično između 3,3 i 5,6 mmol/l (39, 41).

Citološkom analizom utvrđena je predominacija limfocita kod 60 do 90 % bolesnika. Prvih nekoliko dana od nastanka pleuralnog izljeva vidljiva je predominacija neutrofila koja kasnije prelazi u limfocitni tip izljeva. Tuberkulozni pleuritis ima izrazito rijetko >5 % mezotelnih stanica. Također nalaz >10 % eozinofila u pleuralnom izljevu isključuje njegovu specifičnu etiologiju. Izuzetak je kombinacija tuberkuloznog pleuralnog izljeva i pneumotoraksa kada je zabilježen znatno veći udio eozinofila u pleuralnom izljevu (42).

Zlatni standard za dijagnozu tuberkuloznog pleuritisa je izolacija uzročnika *Mycobacterium tuberculosis* u pleuralnom izljevu direktno mikroskopski bojanjem po Ziehl-Neelsenu i kultiviranjem na podlozi Löwenstein-Jensen ili MGIT (*engl. mycobacteria growth indicator tube*) (43). Međutim, *Mycobacterium tuberculosis* može se dokazati u pleuralnom izljevu kod <30 % bolesnika zbog čega je indicirana daljnja invazivna pulmološka obrada, prvenstveno biopsija pleure. Nalaz granulomatozne upale s kazeoznom nekrozom u bioptatu pleure, sa ili bez dokaza *Mycobacterium tuberculosis,* s visokom vjerojatnošću upućuje na tuberkulozni pleuritis. Diferencijalno dijagnostički u slučaju granulomatozne upale s nekrozom dolazi u obzir gljivična infekcija (histoplazmoza, kriptokokoza), a u slučaju granulomatozne upale bez nekroze RA, sarkoidoza i berilioza (43).

Biopsija pleure i mikrobiološka/histološka analiza uzoraka povećava uspješnost dijagnoze tuberkuloznih pleuralnih izljeva na 100 % (36). Postoji nekoliko metoda biopsije pleure: biopsija vođena ultrazvukom ili CT-om i biopsija pleure pomoću endoskopskih metoda (medicinska torakoskopija ili kirurška metoda VATS) (37). Ove invazivne dijagnostičke metode mogu biti kontraindicirane u nekih bolesnika (koagulopatija, komorbiditeti, nesuradljivost bolesnika), a često dovode do značajnog produženja dijagnostičkog postupka. Zabilježena je i veća učestalost komplikacija kao što su hematotoraks i pneumotoraks (38).

U regijama s visokom incidencijom tuberkuloze analiza adenozin deaminaze (ADA) u pleuralnom izljevu se također može koristiti za potvrdu ili isključenje tuberkuloznog pleuritisa. Pleuralni izljevi kod kojih je vrijednost ADA >40 U/l rijetko su nespecifične etiologije i koriste se za potvrdu tuberkuloze (44). U regijama s umjerenom i niskom incidencijom tuberkuloze vrijednost ADA >40 U/l za dijagnozu tuberkuloznog pleuritisa ima osjetljivost 97,1 %, specifičnost 92,9 %, PPV 86,8 %, NPV 98,5 %. Lažno pozitivan nalaz zabilježen je kod bolesnika s metastatskom bolesti pluća, mezoteliomom i empijemom pleure, a lažno negativan nalaz u akutnoj fazi bolesti manjeg broja bolesnika (45). U Hrvatskoj se posljednjih nekoliko desetljeća bilježi pad incidencije tuberkuloze. Od 2016. godine incidencija je stabilna i iznosi 10,6/100 000 stanovnika. Prema navedenim rezultatima Hrvatska pripada zemljama s umjerenom incidencijom tuberkuloze. Dodatni testovi kao što su test oslobađanja IFN-gama IGRAs (*engl. Interferon-gamma release assays*) ili test amplifikacije nukleinskih kiselinama NAATs (*engl. Nucleic acid amplification tests*), iako daju nešto bolje rezultate specifičnosti i osjetljivosti testa, nisu pokazali superiornost u odnosu na određivanje aktivnosti ADA u pleuralnom izljevu (46-48).

1.5.3. Pleuralni izljev nakon kardiokirurškog zahvata

Pleuralni izljevi nakon kardiokirurškog zahvata dijele se u dvije skupine:

1. Nespecifični pleuralni izljev nakon kardiokirurškog zahvata kao što je transplantacija srca, kardiokirurška revaskularizacija miokarda, zamjena mitralne i aortne valvule. Može se javiti u ranom postoperativnom periodu ili 30 dana od operativnog zahvata. Prevalencija nespecifičnog pleuralnog izljeva kod bolesnika nakon CABG (*engl. coronary artery baypass graft)* iznosi 62 %, CABG i zamjena valvule (63 %) te samo zamjena valvule (45 %). Pleuralni izljevi uglavnom su jednostrani, benignog tijeka uz spontanu regresiju unutar godine dana. Dominanti simptom je dispneja, osobito kod većih pleuralnih izljeva, bez febriliteta ili bolova u prsima (49, 50). Etiološki se najčešće povezuju s primjenom hladne tekućine za kardioplegiju. Pleuralni izljevi su biokemijskih karakteristika eksudata. Makroskopski su u ranom postoperativnom tijeku najčešće sangvinolentni s predominacijom eozinofila i neutrofila, a 30 dana od operativnog zahvata serozni s predominacijom limfocita (51, 52). U terapiji se najčešće koriste nesteroidni antireumatici, a kod manjeg broja bolesnika kortikosteroidi.

2. Pleuralni izljevi udruženi s perikarditisom koji nastaje kao posljedica ozljede perikarda (*engl. post cardiac injuri syndrom*). Ova autoimuna upalna reakcija perikarda i pleure može se javiti nakon infarkta miokarda. Prvi put je opisana 1956. godine pod nazivom Dresslerov sindrom koji obuhvaća pleuralne izljeve, perikarditis, febrilitet i povišene upalne parametre (SE, CRP). Identična klinička slika može nastati i kod bolesnika s ozljedom perikarda iz drugih, najčešće kirurških razloga. Najčešće su to kardiokirurški zahvati na zaliscima, CABG, ali i torakalni kirurški zahvat npr. resekcija tumora sa zahvaćanjem parijetalnog perikarda. Ozljedu perikarda ponekad mogu izazvati invazivni kardiološki postupci primjerice PCI (*engl. percutaneous coronary intervention*), implantacija srčanog elektrostimulatora (ES) ili radiofrekventna ablacija (53). Preventivna primjena kolhicina perioperativno značajno smanjuje incidenciju bolesti, a u terapiji se najčešće koriste nesteroidni antireumatici i kortikosteroidi.

1.5.4. Pleuralni izljev u bolesnika s reumatoidnim artritisom

Reumatoidni artritis (RA) je sistemska autoimuna bolest koja može zahvatiti plućni parenhim i pleuru. Pleuritis je najčešća intratorakalna manifestacija reumatoidnog artritisa, ali samo 3,8 do 21 % bolesnika ima radiološke znakove pleuralnog izljeva (54, 55). Pleuralni izljev uglavnom se javlja kod bolesnika muškog spola, srednje životne dobi s pozitivnim nalazom reumatoidnog faktora (RF), ali može biti i prva manifestacija osnovne bolesti. Makroskopski izgled također može biti različit, od bistrog seroznog do mukopurulentnog/mliječnog izgleda. Pleuralni izljev ima biokemijske karakteristike eksudata s predominacijom limfocita, tipično snižene vrijednosti pH (<7,20), glukoze (<1,6 mmol/l) te povišene vrijednosti LDH (>700 IU/l) i kolesterola (>5,18 mmol/l) (56). Citomorfološki u reumatoidnom pleuralnom izljevu prevladavaju limfociti ili neutrofili, a kod manjeg broja bolesnika zabilježen je podjednak broj limfocita, neutrofila i mezotelnih stanica. Zbog male količine tekućine terapijska torakocenteza najčešće nije potrebna, a dobar terapijski odgovor postiže se kombinacijom protupalnih lijekova. Izrazito rijetko može se javiti empijem pleure i bronhopleuralna fistula nakon rupture subpleuralnog reumatoidnog nodusa kada je potrebna kiruška drenaža prsišta.

1.5.5. Pleuralni izljev u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom (SLE)

Pleuritis u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom jedna je od najčešćih manifestacija bolesti dok je pleuralni izljev zabilježen u 30 do 60 % bolesnika (57). Količina pleuralnog izljeva je obično mala do osrednja, a makroskopski pleuralni izljev može biti serozani/žućkast, ili sangvinolentan. Prema biokemijskim karakteristikama pripada skupini eksudata. Vrijednosti glukoze u izljevu su u granicama normale, a LDH pokazuje povišene vrijednosti. Citomorfološki u izljevu, u akutnoj fazi bolesti, prevladavaju neutrofilni granulociti, a u kroničnoj fazi limfociti. Liječenje pleuralnih izljeva u bolesnika sa SLE, kada su izljevi oskudniji i bez znatnijih simptoma, nije potrebno jer kod značajnog broja bolesnika nastupi spontana remisija simptoma i izljeva. U slučajevima teške kliničke slike, kortikosteroidi su se pokazali djelotvornim, a prisutni se pleuralni izljevi brzo resorbiraju (58).

1.5.6. Pleuralni izljev kao posljedica sarkoidoze i drugih sistemskih autoimunih bolesti

Pleuralni izljev je rijetka komplikacija sarkoidoze (prevalencija 2,8 %). Prema biokemijskim kakteristikama najčešće je eksudat s predominacijom limfocita. Sarkoidoza pleure može se očitovati u obliku pleuralnog izljeva ili zadebljanja pleure. Masivni pleuralni izljev je izrazito rijetka pojava. Biopsijom pleure može se dokazati granulomatozna upala bez nekroze (59). Ostale autoimune bolesti koje mogu uzrokovati limfocitni pleuralni izljev su: sindrom žutih noktiju, Sjogrenov sindrom, a sporadično pleuralni izljev može biti posljedica amiloidoze ili sistemske skleroze (59, 60).

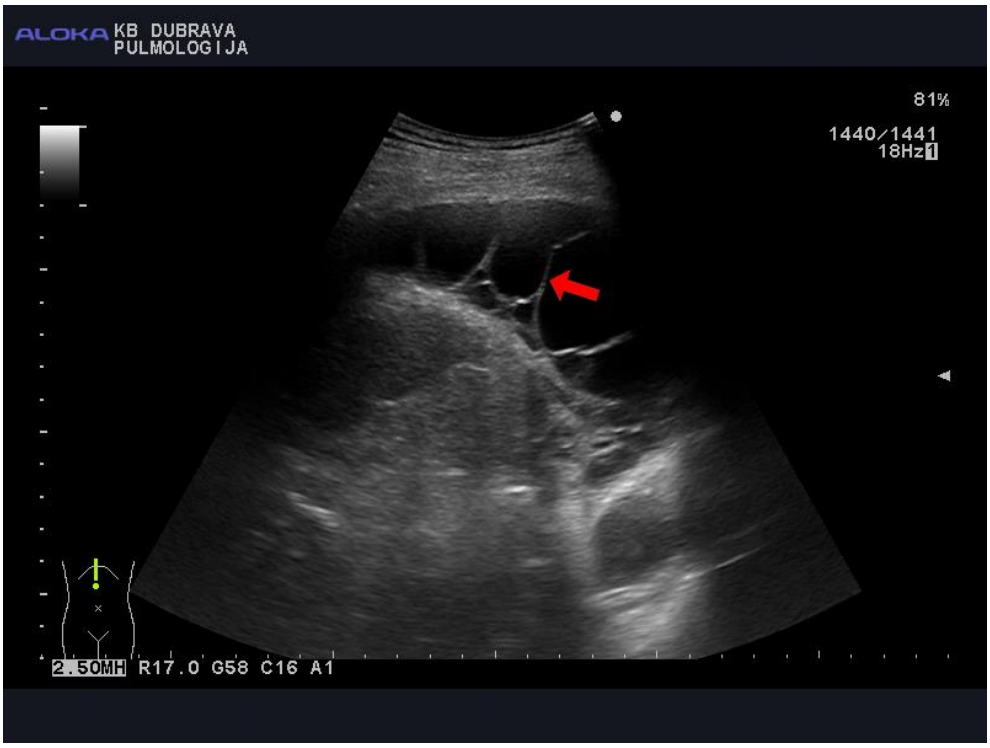
1.6. Ultrazvučni pregled prsnog koša

Ultrazvučni valovi koji se koristi u dijagnostičke svrhe imaju frekvenciju od 2 do 12 MHz (1 MHz = 1 000 000 Hz). Prodornost ultrazvučnih valova ovisi o frekvenciji valova te o strukturi površine tkiva koje se pretražuje. Valovi viših frekvencija daju bolju rezoluciju slike i imaju manju prodornost, za razliku od valova nižih frekvencija koji se koriste za vizualizaciju dubljih slojeva tkiva. Primjerice, za pretraživanje struktura torakalnog zida koristi se ultrazvučna sonda frekvencije od 7 do 10 MHz, a za vizualizaciju pleuralnog izljeva ultrazvučna sonda od 2 do 4 MHz.

Prodornost ultrazvučnih valova ovisi i o strukturi tkiva kroz koje prolazi, odnosno sposobnosti akustične atenuacije koja se definira kao progresivno slabljenje energije zvučnih valova kada prolaze kroz neki medij. Akustična atenuacija ultrazvučnih valova zraka je visoka za razliku od krvi ili tekućine. Primjerice, koeficijent atenuacije zraka je 4500, kosti 870, krvi 9, vode 6 (62). Unatoč visokom koeficijentu atenuacije i značajnoj refleksiji ultrazvučnih valova u kontaktu s površinom plućnog parenhima ultrazvuk je danas gotovo neizostavna dijagnostička metoda u pulmologiji. Iako je ranije ultrazvučna sonda bila u rukama radiologa sve je više radova koji upućuju na činjenicu da pulmolozi uspješno koriste ovu dijagnostičku metodu (63, 64). Pomoću ultrazvuka prsnog koša ili torakalnog ultrazvuka (TUS) može se procijeniti količina pleuralnog izljeva, odrediti mjesto pleuralne punkcije, a istovremeno uz primjenu doplera izbjeći ozljeda interkostalne arterije i posljedični hematotoraks (65).

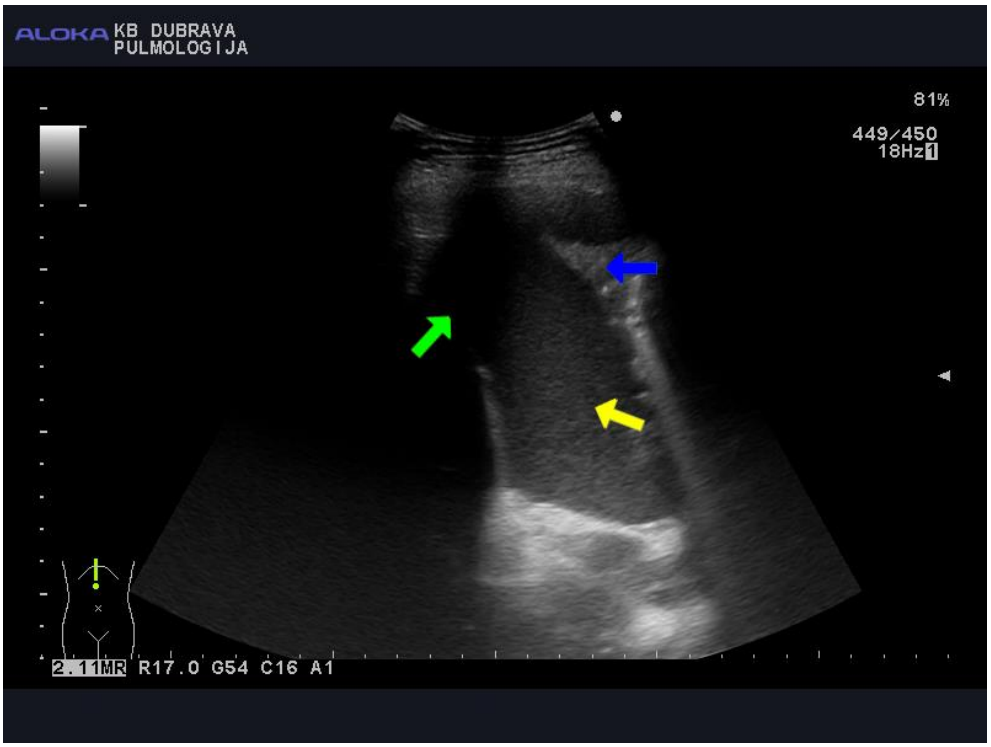
1.6.1. Ultrazvučne karakteristike pleuralnih izljeva

Ultrazvuk prsnog koša koristi se, osim za detekciju pleuralnog izljeva i kao pomoć pri punkciji, u procjeni etiologije pleuralnog izljeva. Pomoću ultrazvuka mogu se analizirati strukture torakalnog zida, promatrati karakteristike pleuralnog izljeva, te analizirati parijetalna i visceralna pleura. Prema Yangu i suradnicima (66) pleuralni izljevi se prema ultrazvučnim karakteristikama dijele u anehogene, homogeno ehogene, kompleksne septirane i kompleksne neseptirane ili heterogeno ehogene (slike 1.1. do 1.4.). Anehogenost je definirana prema ultrazvučnom nalazu žući u žućnoj vrećici, a ehogenost se procjenjuje u komparaciji s nalazom ehogenosti jetre. Izraz „kompleksni“ ili „heterogeni“ koristi se u slučaju nalaza ehogenih zona unutar anehogenog pleuralnog izljeva. Pomoću ultrazvuka se mogu prikazati periferni plućni infiltrati, a prema nalazu artefakata visceralne pleure indirektno analizirati plućni parenhim. Brojne fibrinske niti i septa unutar pleuralnog izljeva prikazane su crvenom strelicom (slika 1.1.).



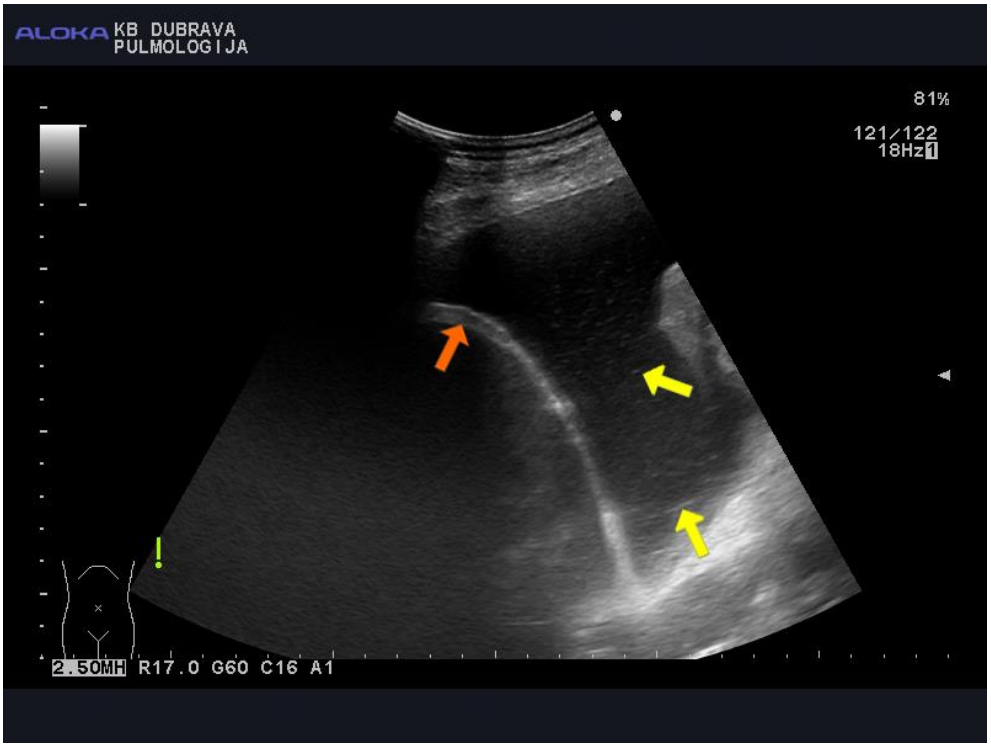
Slika 1.1. Kompleksni septirani pleuralni izljev

Homogeno ehogeni pleuralni izljev prikazan je žutom strelicom, komprimirani plućni parenhim plavom strelicom, dok zelena strelica prikazuje artefakt (slika 1.2.).



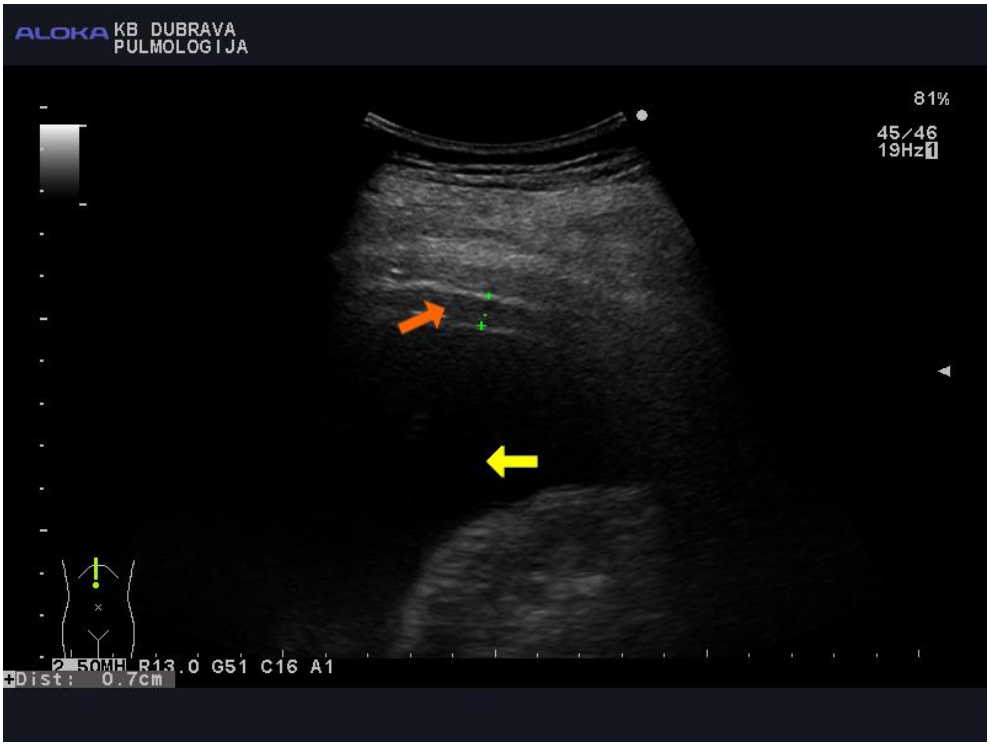
Slika 1.2. Homogeno ehogeni pleuralni izljev

Pojedinačni hiperehogeni odjeci unutar pleuralnog izljeva prikazani su žutim strelicama, a zadebljanje dijafragmalnog lista pleure <10 mm prikazano je narančastom strelicom (slika 1.3.).

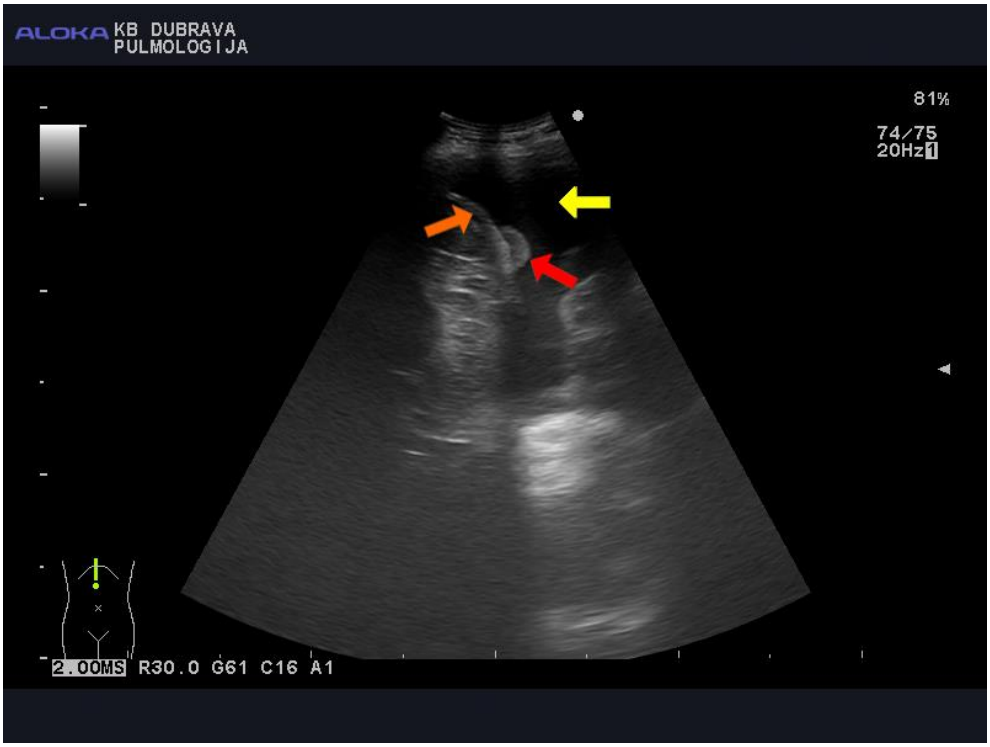


Slika 1.3. Kompleksni neseptirani (heterogeno ehogeni) pleuralni izljev

Žuta strelica prikazuje anehogeni pleuralni izljev, a narančasta strelica zadebljanje parijetalne pleure od 7 mm (slika 1.4.).



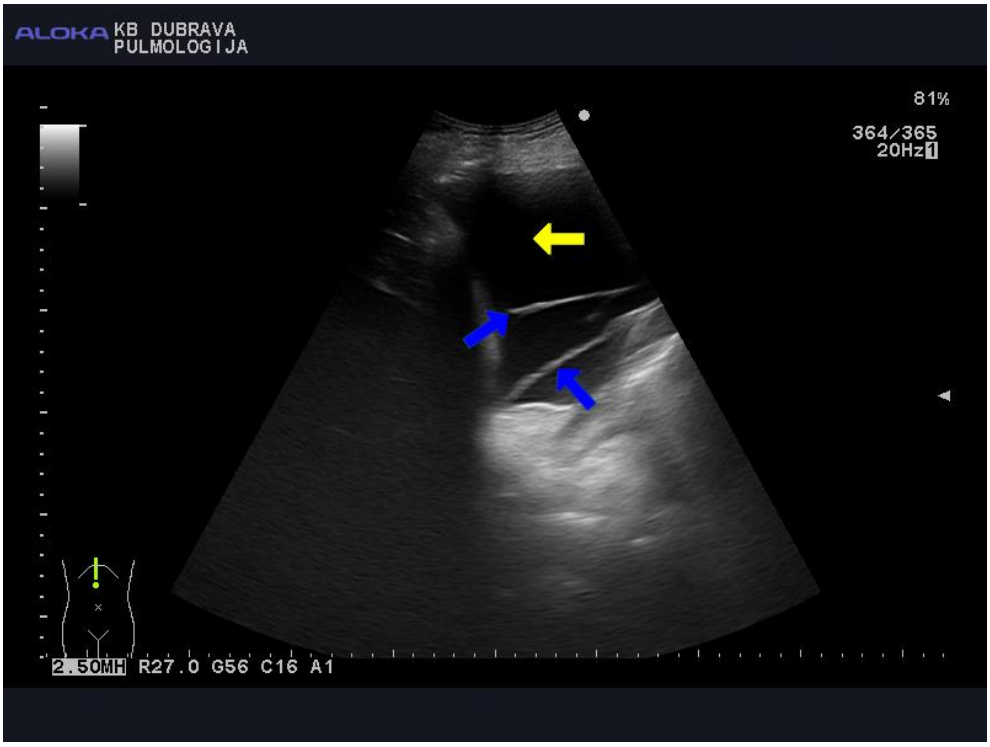
Slika 1.4. Anehogeni pleuralni izljev



Slika 1.5. Nodozni infiltrat dijafragmalne pleure

Žuta strelica prikazuje pleurali izljev, narančasta dijafragmalnu pleuru, a crvena metastazu adenokarcinoma pluća (slika 1.5.).

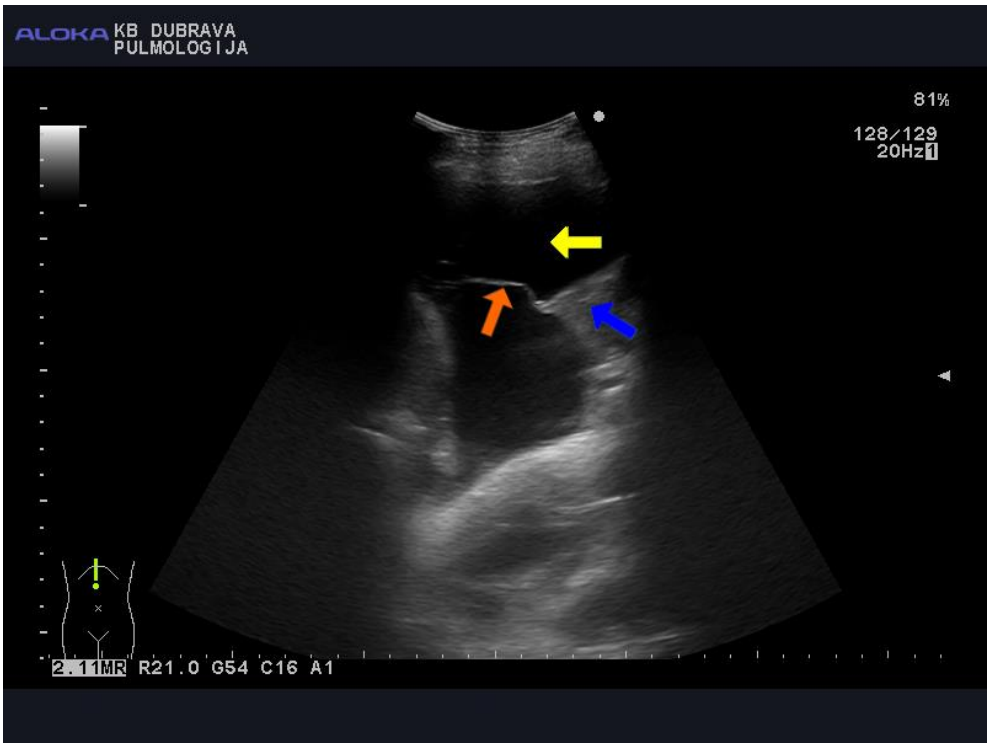
Fibrinska pregradnja relativno je česta pojava unutar pleuralnog izljeva. Najpouzdanije se otkriva ultrazvučnim pregledom prsnog koša, a može biti različitog intenziteta, od samo nekoliko fibrinskih niti, lociranih najčešće supradijafragmalno, do velikih flotirajućih niti ili septa (slika 1.1.). MSCT toraksa nije metoda izbora za detekciju fibrinske pregradnje unutar pleuralnih izljeva (67). Yang i suradnici (66) nalaz fibrinske pregradnje unutar pleuralnih izljeva nazvali su kompleksni septirani izljev te se taj naziv koristi i u radovima drugih autora. Učestalost fibrinske pregradnje unutar malignih pleuralnih izljeva kreće se ovisno o autorima od 4 do 32 % (68-71) pri čemu treba napomenuti da je nalaz fibrinske pregradnje izdvojen od pleuralnih adhezija koje se mogu ultrazvučno razlikovati.
Žuta strelica prikazuje pleuralni izljev, a plave strelice pleuralne adhezije (slika 1.6.).



Slika 1.6. Pleuralne adhezije

Pleuralne adhezije se ultrazvučno prikazuju kao hiperehogene fiksirane niti koje povezuju bazalne dijelove visceralne pleure pluća i dijafragmalne pleure (slika 1.6.). One su odraz pojačane proliferacije mezotelnih stanica i nalazimo ih kod dugotrajnih pleuralnih izljeva

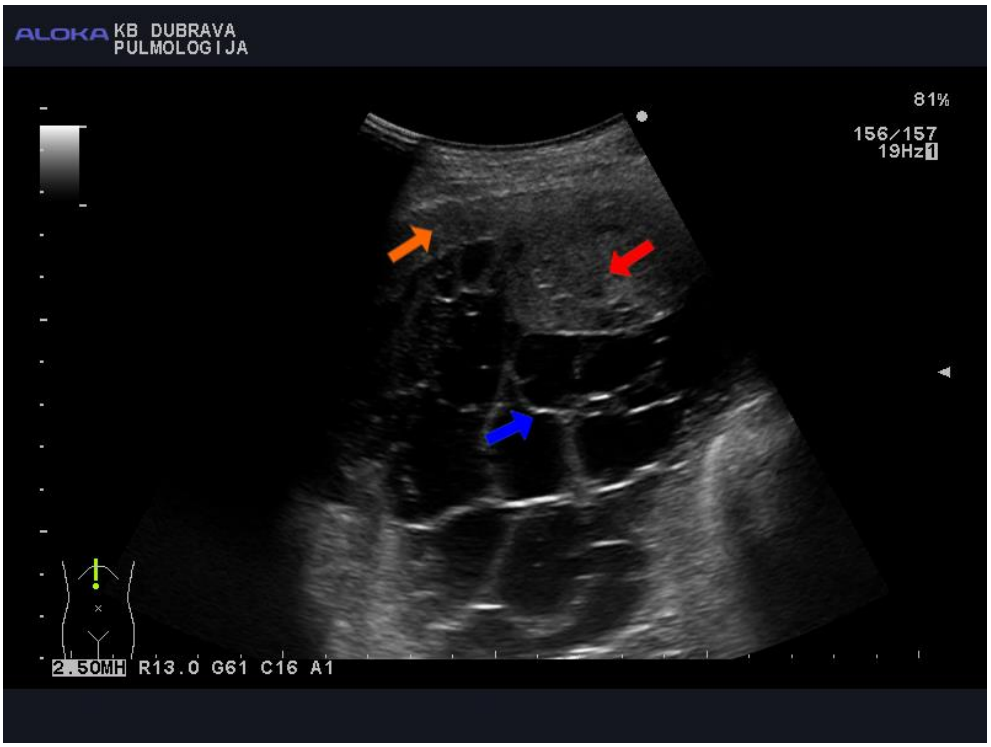
različite etiologije (72). Drugi najčešći ultrazvučni nalaz koji se može zamijeniti s fibrinskom pregradnjom je flotirajuća visceralna pleura nakon kolapsa plućnog parenhima (slika 1.7.).
Žuta strelica prikazuje pleuralni izljev, plava kolabirani plućni parenhim, a narančasta flotirajuću visceralnu pleuru (slika 1.7.).



Slika 1.7. Flotirajuća visceralna pleura

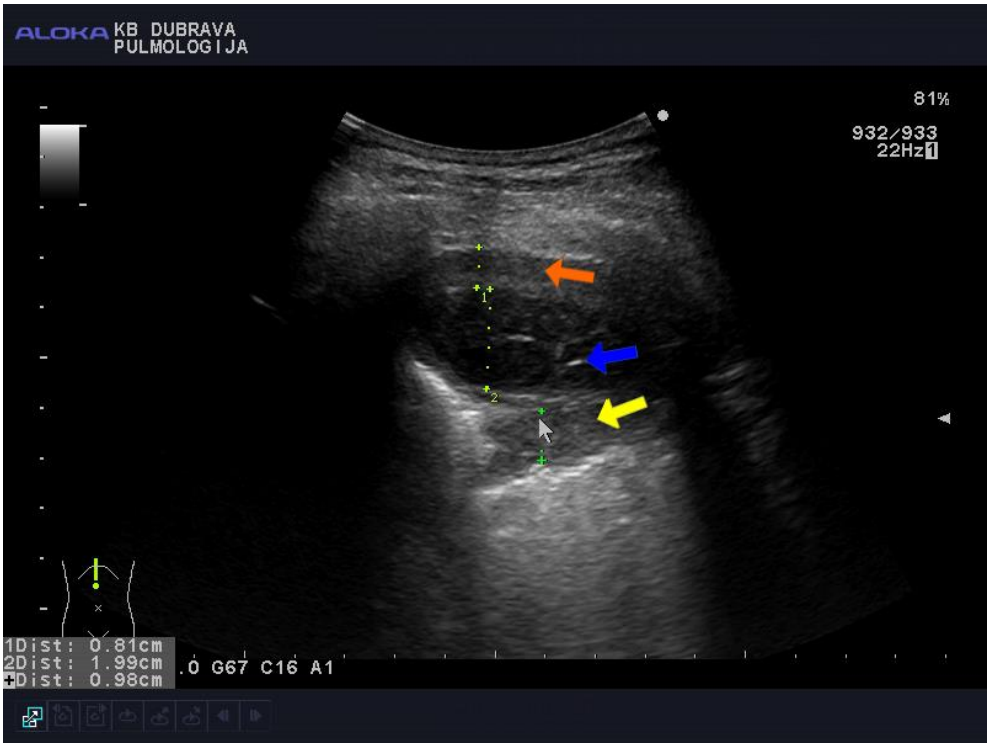
1.6.2. Ultrazvučne karakteristike visceralne i parijetalne pleure

Pomoću torakalnog ultrazvuka jasno se prikazuje visceralna i parijetalna pleura (dijafragmalna i kostalna). Kod ultrazvučnog pretraživanja visceralna pleura se dobro vizualizira zbog gibanja tijekom respiracije „sliding pleure“. U slučaju normalnog nalaza prostor između visceralne i parijetalne pleure širine je do 2 mm, a ultrazvučno se prikazuje kao anehogeno područje. Parijetalna pleura najdublji je sloj struktura torakalnog zida, a najbolje se prikazuje linearnom ultrazvučnom sondom 7 do 10 MHz. Normalna debljina pleure je 2 do 4 mm. Potom prema površini slijede ostale strukture torakalnog zida.
Na slici 1.8. narančasta strelica označava zadebljanje parijetalne pleure >10 mm, crvena nodoznu infiltraciju parijetalne pleure, a plava fibrinsku pregradnju pleuralnog izljeva.



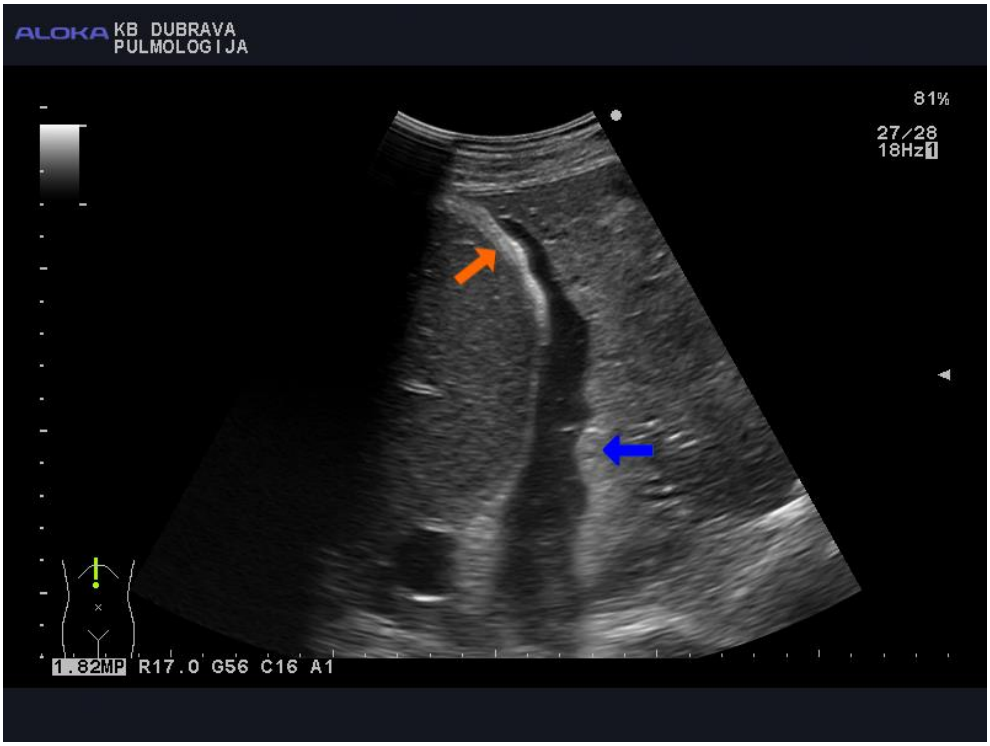
Slika 1.8. Zadebljanje i nodularost parijetalne pleure

Narančasta strelica prikazuje zadebljanje parijetalne pleure >10 mm, žuta zadebljanje visceralne pleure, a plava fibrinsku pregradnju unutar pleuralnog izljeva (slika 1.9.).



Slika 1.9. Zadebljanje parijetalne i visceralne pleure

Na slici 1.10. narančasta strelica prikazuje nodularnost dijafragmalne pleure, a crvena nodularnost visceralne pleure.



Slika 1.10. Nodularnost parijetalne i visceralne pleure

Prednost UZV toraksa u odnosu na MSCT svakako je mogućnost detaljne analize dijafragmalne i visceralne pleure. Glavni cilj ultrazvučnog pretraživanja pleure je njezin adekvatni prikaz, a potom određivanje debljine sloja. U slučaju zadebljanja pleure važno je uočiti nodularnost pleure, te zabilježiti ehogenost sloja (slika 1.8. do 1.10.). Pomoću torakalnog ultrazvuka također se jasno prikažu rebra (ultrazvučno hiperehogene strukture s vidljivom akustičnom sjenom) što omogućava razlikovanje interkostalnih prostora.

1.7. Razlikovanje pleuralnih izljeva pomoću slikovnih metoda

MSCT toraksa je neizostavna dijagnostička metoda kod sumnje na maligni pleuralni izljev zbog mogućnosti detaljne analize plućnog parenhima, pridružene medijastinalne limfadenopatije kao i struktura torakalnog zida. Osjetljivost ove dijagnostičke metode za razlikovanje malignih od benignih pleuralnih izljeva iznosi 72 % i specifičnost 83 % (73). Porcel i suradnici iznose rezultate bodovnog sustava u koji ubrajaju zadebljanje pleure >10 mm, nodozne plućne mase,

nodozne plućne infiltrate >10 mm, nodozne jetrene infiltrate, odsutnost fibrinske pregradnje izljeva, prisutnost perikardijalnog izljeva uz urednu srčanu sjenu. Zbroj bodova ≥7 ima osjetljivost 88 % i specifičnost 94 % za maligne pleuralne izljeve (74). Zadebljanja medijastinalne pleure i interlobarnih fisura uz nodularnost pleure također je pozitivan nalaz u slučaju mezotelioma pleure (75).

Sljedeća dijagnostička metoda koja se koristi u razlikovanju limfocitnih pleuralnih izljeva je ultrazvuk prsnog koša ili ultrazvuk toraksa (TUS). Ultrazvuk u odnosu na MSCT toraksa ima brojne prednosti. Jednostavan je za primjenu i dostupan. Postoji mogućnost ponavljanja pretrage bez izloženosti ionizirajućem zračenju, a treba naglasiti i znatno nižu cijenu pretrage u odnosu na MSCT toraksa (76, 77). Ultrazvuk prsnog koša je metoda izbora za lokalizaciju i kvantificiranje pleuralnog izljeva, omogućava praćenje punkcijske i/ili bioptičke igle u stvarnom vremenu čime značajno povećava kvalitetu dobivenog uzorka i uspješnost pretrage (78-80).

Quereshi i suradnici (70) uspoređuju uspješnost MSCT toraksa i torakalnog ultrazvuka u razlikovanju malignih i nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva. TUS je pokazao superiornost u odnosu na MSCT toraksa u prikazu zadebljanja visceralne i dijafragmalne pleure koje su u pravilu češće zahvaćene malignim procesom u odnosu na parijetalnu pleuru (81). Za razlikovanje benignih od pleuralnih izljeva maligne etiologije ukupna osjetljivost torakalnog ultrazvuka je 79 % i specifičnost 100 % (70) u komparaciji s MSCT-om toraksa koji ima osjetljivost 72 % i specifičnost 83 % (73). Ista skupina autora navodi kako je ultrazvučni nalaz zadebljanja parijetalne pleure >10 mm, nodularnost i/ili zadebljanje dijafragmalne pleure >7 mm, zadebljanje i/ili nodularnost visceralne pleure prediktor njegove maligne etiologije.

Bughalo i suradnici (68) u svojem radu navode manju specifičnost torakalnog ultrazvuka u odnosu na rezultate Quereshia i suradnika za maligne pleuralne izljeve (osjetljivost 80,3 %, specifičnost 83,6 %, PPV 82,8 %, NPV 81,2 %). Pozitivan nalaz zadebljanja pleure >10 mm kao i nodularnost pleure zabilježena je i kod manjeg broja bolesnika s dokaznim specifičnim pleuralnim izljevom. Ista skupina autora (68) ističe da je metodom logističke regresije ultrazvučnih karakteristika (heterogeno ehogeni pleuralni izljev, znak vrtloženja, odsutnost fibrina, nodularnost pleure, zadebljanje pleure >10 mm, odsutnost zračnog bronhograma perifernog plućnog infiltrata) u predikciji maligne etiologije pleuralnog izljeva nodularnost pleure jedini relevantni pokazatelj malignosti ($p < 0,001$).

Prema nekim podacima iz literature, nalaz fibrinske pregradnje malignih i nemalignih pleuralnih izljeva ne pokazuje značajniju razliku u frekvenciji (82). Prema rezultatima drugih autora, Bugalha i suradnika, (68) Chena i suradnika, (69) fibrinska pregradnja je tipična za upalne eksudate, dok su maligni eksudati najčešće kompleksni neseptirani ili heterogeno ehogeni.

Jedan od razloga manje učestalosti pojave fibrinske pregradnje u malignih pleuralnih izljeva je pojačana fibrinolitička aktivnost uslijed povišene vrijednosti aktivatora tkivnog plazminogena (tPA) (83), dok je u tuberkuloznom eksudatu zabilježena povišena razina inhibitora aktivatora tkivnog plazminogena tip 1 (PAI-1), kao i čimbenika tumorske nekroze alfa (TNF-alfa) (84). Međutim, kod višestrukih torakocenteza ili pleurodeze fibrinska pregradnja nastaje i u izljevima maligne etiologije uz porast proinflamacijskih citokina, TNF-alfa, IL-1, IL-5, IL-6, IL-8 (85). S obzirom na navedene činjenice nalaz fibrinske pregradnje ne koristi se kao dijagnostički kriterij u razlikovanju izljeva maligne i nemaligne etiologije.

Brojni radovi koji analiziraju mogućnost korištenja PET/CT skena ističu ograničenu specifičnost ove dijagnostičke metode u razlikovanju malignih od nemalignih pleuralnih izljeva zbog činjenice da i upalna zbivanja pleure mogu poput malignih procesa dati pozitivan nalaz (senzitivnost 81 %, specifičnost 74 %) (86, 87).

Prema navedenim podacima iz literature vidljivo je kako razlikovanje malignih i nemalignih pleuralnih izljeva u kliničkoj praksi i dalje ostaje značajan dijagnostički problem. Iz navedenog je razloga provedena prospektivna klinička studija s ciljem afirmacije ultrazvuka u predikciji etiologije limfocitnih pleuralnih izljeva kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika pleuralnih izljeva.

2. HIPOTEZA

- Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika pleuralnog izljeva može se povećati dijagnostička uspješnost ultrazvuka u razlikovanju limfocitnih pleuralnih izljeva maligne od onih nemaligne etiologije.

- Ultrazvučni nalaz fibrinske pregradnje u makroskopski seroznom pleuralnom izljevu s velikom vjerojatnošću isključuje njegovu malignu etiologiju.

- Ultrazvuk prsnog koša temeljem rezultata dosadašnjih istraživanja nije dovoljno afirmiran u dijagnostici limfocitnih pleuralnih izljeva. Rezultati ove prospektivne studije mogu utjecati na dijagnostički algoritam limfocitnih pleuralnih izljeva.

3. CILJEVI RADA

3.1. Opći ciljevi

- Glavni cilj predloženog ispitivanja je kombinacijom ultrazvučnih obilježja pleuralnog izljeva i njegovih makroskopskih značajki razlikovati maligne od nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva.
- Povećati dijagnostičku vrijednost ultrazvučnog pregleda prsnog koša u bolesnika s pleuralnim izljevom.
- Afirmirati UZV prsnog koša u razlikovanju limfocitnih pleuralnih izljeva.

3.2. Specifični ciljevi

- Temeljem rezultata ovog istraživanja izdvojiti skupinu bolesnika s makroskopski seroznim pleuralnim izljevom i UZV nalazom fibrinske pregradnje kod kojih limfocitni pleuralni izljev nije maligne etiologije, što će značajno skratiti dijagnostički postupak.
- Određivanjem D dimera, kao pokazatelja brzine fibrinolize u malignom pleuralnom izljevu različitog UZV nalaza i vrijednosti LDHA, poboljšati razumijevanje mehanizama nastanka pleuralnih izljeva, tj. utjecaja malignih stanica na brzinu fibrinolize i dinamiku nakupljanja pleuralnog izljeva.

4. MATERIJALI I METODE

4.1. Ispitanici

Prospektivno kliničko ispitivanje provedeno je u Zavodu za pulmologiju, Kliničke bolnice Dubrava u razdoblju od prosinca 2015. do srpnja 2018. godine. Manji broj bolesnika sa specifičnim pleuritisom uključen je u studiju zahvaljujući suradnji s Bolnicom za plućne bolesti i tuberkulozu Klenovnik. Provođenje ovog kliničkog ispitivanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničke bolnice Dubrava.

4.1.1. Osnovni uvjeti za uključenje bolesnika u studiju

- Ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva osoba starijih od 18 godina.
- Dokaz limfocitnog pleuralnog izljeva s biokemijskim karakteristikama eksudata.
- Makroskopski nalaz pleuralnog punktata prilikom prve torakocenteze.

Nakon potpisanog Informiranog pristanka svim bolesnicima, prije uključenja u studiju, osobno sam učinila UZV toraksa, obavila postupak torakocenteze i odredila makroskopske karakteristike pleuralnog punktata.

4.1.2. Podjela bolesnika prema ultrazvučnim karakteristikama pleuralnog izljeva

Bolesnici su prema ultrazvučnim karakteristikama pleuralnog izljeva podijeljeni u dvije skupine:

- s vidljivim fibrinskim nitima, neovisno o njihovoj veličini, obliku, lokaciji ili pokretljivosti (kategorija kompleksni septirani izljev);
- bez fibrinskih niti (kategorija heterogeno ehogeni izljev, anehogeni i homogeno ehogeni pleuralni izljev).

4.2. Dijagnostičke metode

U radu je korišteno nekoliko dijagnostičkih metoda:

- ultrazvučni pregled prsnog koša i torakocenteza;
- procjena makroskopskog izgleda pleuralnog punktata;
- biokemijska analiza pleuralnog izljeva;
- citološka analiza pleuralnog izljeva.

4.2.1. Ultrazvučni pregled prsnog koša i torakocenteza

U radu je korišten ultrazvučni aparat Aloka 7 (Aloka, Japan) i konveksa sonda 2 do 5 MHz za analizu pleuralnog izljeva, visceralne i dijafragmalne pleure, plućnog i jetrenog parenhima. Linearna sonda 5 do 10 MHz korištena je za pretraživanje parijetalne kostalne pleure i struktura torakalnog zida.

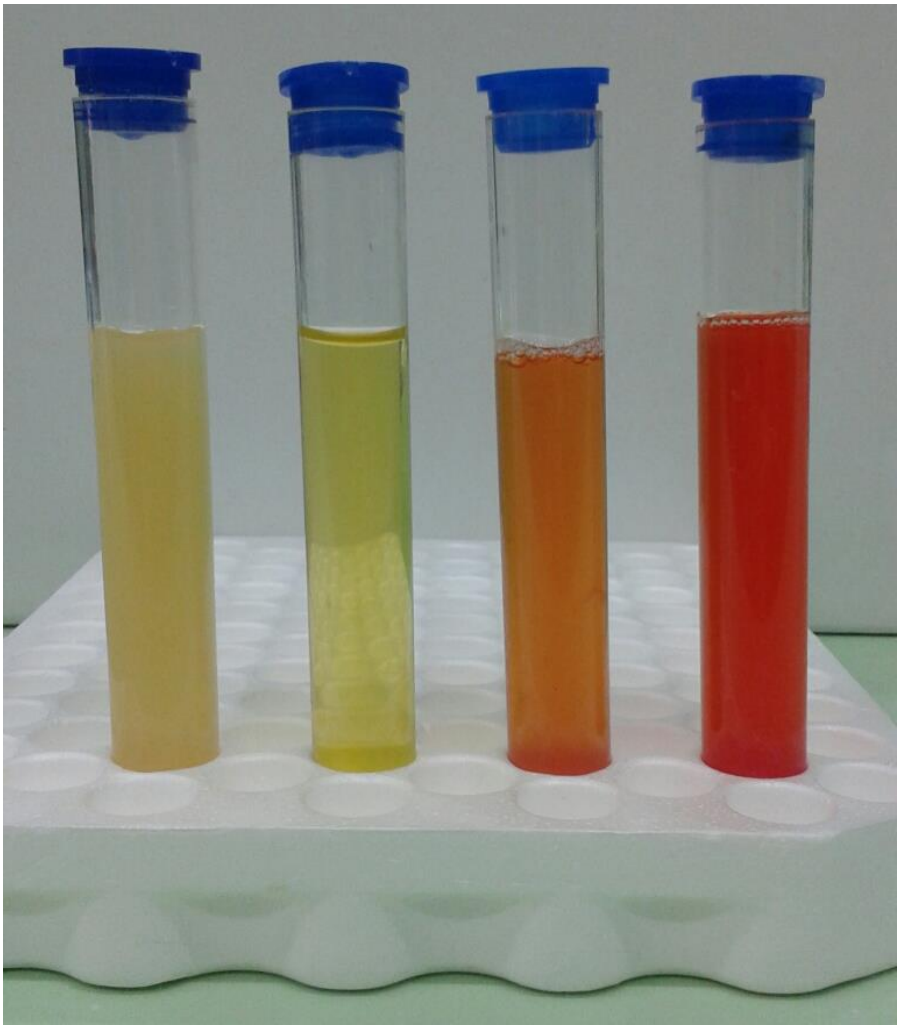
Ultrazvučni pregled prsnog koša učinjen je u sjedećem položaju bolesnika. Prsni koš je obostrano detaljno sustavno pregledan pomicanjem ultrazvučne sonde od posteriorne, paravertebralne i bazalne regije pluća prema sprijeda, a potom preko interkostalnih prostora prema apeksu pluća. Prema ultrazvučnim karakteristikama pleuralni su izljevi klasificirani kao kompleksni septirani, homogeno ehogeni, anehogeni i heterogeno ehogeni ili kompleksni neseptirani. Također je za svakog bolesnika uključenog u studiju detaljno pregledana visceralna, dijafragmalna i kostalna parijetalna pleura. Izmjerena je debljina pleure, opisana nodularnost u slučaju postojanja kao i prisutnost pleuralnih adhezija. Pretražen je jetreni parenhim dostupan vizualizaciji te periferni plućni parenhim. U slučaju verifikacije perifernog plućnog infiltrata zabilježena je prisutnost ili odsutnost zračnog bronhograma.

Nakon detaljnog ultrazvučnog pretraživanja prsnog koša određeno je mjesto pleuralne punkcije kao i količina tekućine predviđene za evakuaciju tijekom torakocenteze. U nastavku dijagnostičke pretrage svim bolesnicima uključenim u studiju osobno sam učinila torakocentezu prema smjernicama Britanskog torakalnog društva (*engl. British Thoracic Society, BTS*) (88), zabilježila makroskopski nalaz, nakon čega su uzorci pleuralnog punktata

uzeti za standardnu dijagnostičku obradu (citološku, biokemijsku, mikrobiološku). Dodatno je uzet uzorak za analizu D dimera, LDHA i CRP u pleuralnom izljevu.

4.2.2. Procjena makroskopskog izgleda pleuralnog punktata

Nakon prve torakocenteze osobno sam zabilježila makroskopski nalaz pleuralnog izljeva kao hemoragični, sangvinolentni, bistri ili zamućeni serozni pleuralni izljev (slika 4.1.).



Slika 4.1. Makroskopski nalaz pleuralnog izljeva

Na temelju makroskopskog nalaza, pleuralni izljevi su podijeljeni u dvije kategorije:

- serozni/bistri ili zamućeni;
- hemoragični/sangvinolentni.

4.2.3. Biokemijska analiza pleuralnog izljeva

Za svakog bolesnika uključenog u studiju zabilježene su vrijednosti standardne biokemijske analize pleuralnog punktata: koncentracija ukupnih proteina u pleuralnom izljevu (g/l) te aktivnost LDH u pleuralnom izljevu (U/l). Za izračunavanje omjera ukupnih proteina u pleuralnom punktatu i serumu te omjer aktivnosti LDH u pleuralnom punktatu i serumu, za svakog je bolesnika uključenog u ispitivanje određena koncentracija ukupnih proteina u serumu (g/l) te aktivnost LDH u serumu (U/l). Aktivnost enzima adenozin deaminaze (ADA) u pleuralnom izljevu (U/l) nije bila preduvjet za uključenje u prospektivno ispitivanje, zbog čega ovaj biokemijski parametar nije uključen u statističku analizu.

Također su dodatno za svakog bolesnika uključenog u studiju u pleuralnom punktatu određene vrijednosti D-dimera, CRP i LDHA. Testiranje navedenih biokemijskih parametara, koji nisu dio standardnog dijagnostičkog postupka, obavljeno je iz prikupljenih i pohranjenih zamrznutih uzoraka.

Popis navedenih reagensa koji su korišteni u biokemijskoj analizi:

- CRP (mg/l)-korišten reagens CRP Latex reagens, kat. br. OSR6199, proizvođača Beckman Coulter, Inc. SAD; metoda imunoturbidimetrija, mjereno na biokemijskim analizatorima Olympus AU680 i AU2700;
- LDH (laktat dehidrogenaza) (U/l)-korišten reagens Lactate dehydrogenase (LDH), kat. br. OSR6128, proizvođača Beckman Coulter, Inc. SAD; metoda fotometrija, mjereno na biokemijskim analizatorima Olympus AU680 i AU2700;
- D-dimeri (mg/l FEU)-korišten reagens INNOVANCE® D-Dimer, kat. br. OPBP 07, proizvođača Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Njemačka, metoda imunoturbidimetrija, mjereno na analizatoru BCS® XP;
- LDHA (ng/ml);
- korišten ELISA kit naziva Human Lactate Dehydrogenase A (LDHA) ELISA kit, kat. br. abx152179, proizvođača Abbexa Ltd., Velika Britanija, metoda ELISA, mjereno na analizatoru BEP 2000 Advance®.

4.2.4. Citološka analiza pleuralnog izljeva

Citološka analiza pleuralnog punktata obavljena je standardnim dijagnostičkim postupkom u Zavodu za patologiju i citologiju, KB Dubrava. Osim podatka o postojanju ili odsutnosti malignih stanica, za svakog je bolesnika izražen postotak ostalih stanica u pleuralnom izljevu (neutrofili, limfociti, eozinofili, mezotelne stanice). Osnovni kriterij za dijagnozu limfocitnog pleuralnog izljeva i uključenja bolesnika u studiju bio je broj limfocita >50 % u staničnom sastavu pleuralnog punktata.

Nakon inicijalne torakocenteze nastavljen je standardni dijagnostički postupak do postavljanja konačne dijagnoze tako da su svi kasnije prikupljeni rezultati ispitivanja analizirani u kontekstu konačno postavljene dijagnoze malignog ili nemalignog pleuralnog izljeva.

4.2.5. Postupci za dokazivanje malignog i tuberkuloznog pleuralnog izljeva

Dokaz malignih stanica u limfocitnom pleuralnom izljevu ili bioptatu pleure osnovni je preduvjet za dijagnozu malignog pleuralnog izljeva. U bolesnika kod kojih niti nakon tri uzastopne citološke punkcije nisu dokazane maligne stanice u pleuralnom izljevu, učinjena je biopsija pleure standardnom procedurom (biopsija pleure vođena ultrazvukom ili CT-om) ili kirurškim zahvatom (VATS).

Za dijagnozu tuberkuloznog izljeva dovoljan je jedan od navedenih kriterija:

- direktno pozitivan nalaz pleuralnog izljeva ili bioptata pleure (bojenje uzorka po Ziehl-Neelsenu);
- pozitivan nalaz kultiviranja uzoraka pleuralnog izljeva ili bioptata pleure na podlozi (Löwenstein-Jensenu ili MGIT tekuća podloga);
- granulomatozna upala s kazeoznom nekrozom u bioptatu pleure;
- razina ADA >40 UI/l u limfocitnim pleuralnim izljevima;
- povoljan odgovor na iskustveno propisanu antituberkuloznu terapiju.

Na temelju utvrđene konačne dijagnoze bolesnici su razvrstani u dvije grupe:

- bolesnici s malignim pleuralnim izljevom (MPI);
- bolesnici s nemalignim pleuralnim izljevom (NMPI).

4.3. Statistička obrada podataka

Metodama deskriptivne statistike obrađeni su podaci o pacijentima u ciljanoj i kontrolnoj skupini. Podaci o svim izmjerenim i opaženim veličinama upisani su u uređenu tablicu podataka (Excel) te također obrađeni metodom univarijatne statističke analize (učestalost za pojedine nominalne ili ordinalne varijable, njihovi udjeli, izračunavanje statističkih parametara središnje tendencije i raspršenja). Izvršena je usporedba međudjelovanja dviju izmjerenih/opaženih veličina parametrijskim i neparametrijskim metodama (bivarijatna statistička analiza). Statistička značajnost određena je na razini $p = 0,05$. Sve veličine za koje se dobije statistički značajna međuovisnost uključeni su u multivarijatnu statističku analizu (logistička regresija). Dijagnostička vrijednost pojedinih dijagnostičkih postupaka ili pojedinih dijagnostičkih parametara u prosudbi, radi li se o malignom pleuralnom izljevu, određena je ROC analizom (osjetljivost, specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost).

5. REZULTATI

5.1. Ispitanici - podjela prema konačnoj dijagnozi

U prospektivno ispitivanje uključena su 84 bolesnika s ultrazvučno dijagnosticiranim pleuralnim izljevom, 35 žena (41,66 %) i 49 muškaraca (58,34 %). Prosječna dob bolesnika bila je 63,16 godina (raspon od 19 do 93 godina). Prema konačnoj dijagnozi pleuralnog izljeva bolesnici su razvrstani u dvije skupine:

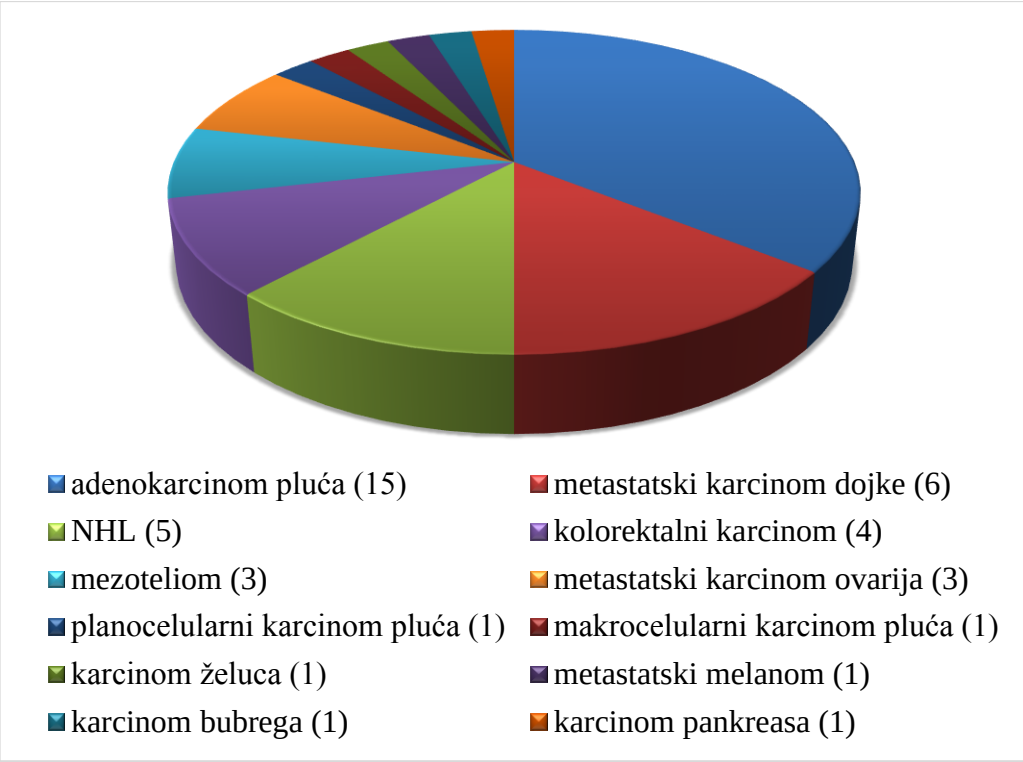
- bolesnici s malignim pleuralnim izljevom (MPI);
- bolesnici s nemalignim pleuralnim izljevom (NMPI).

5.1.1. Bolesnici s dokazanim malignim pleuralnim izljevom

Maligni pleuralni izljev dijagnosticiran je kod 42 bolesnika, prosječne dobi 66,64 godina (raspon od 46 do 84 godina). Konačna dijagnoza potvrđena je nalazom malignih stanica:

- citološkom analizom pleuralnog izljeva u 28 bolesnika (66,67 %);
- transtorakalnom biopsijom pleure u 12 bolesnika (28,57 %);
- kirurškom biopsijom pleure u 2 bolesnika (4,76 %).

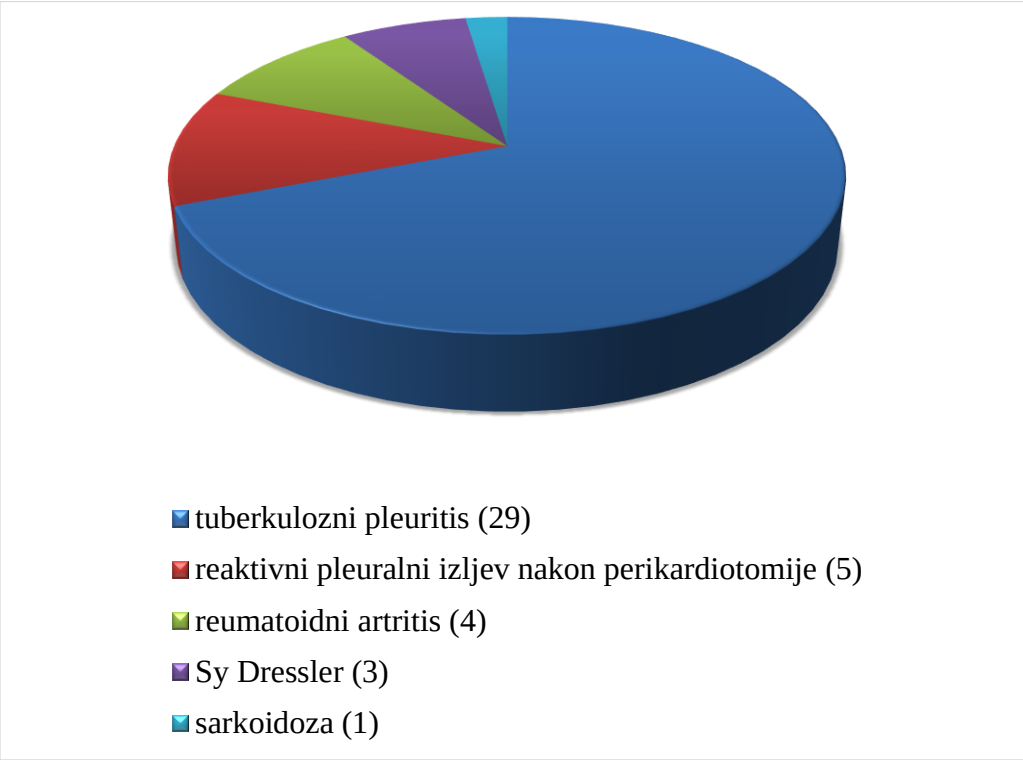
Pleuralni izljev kao posljedica metastaze tumora pluća dokazan je u 17 bolesnika (40,47 %) pri čemu je 88,24 % bolesnika imalo adenokarcinom pluća. Od primarnih ekstratorakalnih malignih bolesti s dokazanim presadnicama u pleuralnom izljevu ili pleuri najzastupljeniji je bio karcinom dojke, a potom NHL. Etiologija malignog pleuralnog izljeva prikazana je na slici 5.1.



Slika 5.1. Etiologija malignog pleuralnog izljeva

5.1.2. Bolesnici s dokazanim nemalignim pleuralnim izljevom

Nemaligni pleuralni izljev dijagnosticiran je kod 42 bolesnika, prosječne dobi 59,67 godina (raspon od 19 do 93 godina). U ovoj skupini bolesnika bilo je 14 žena (33,33 %) i 28 muškaraca (66,67 %). U skupini nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva tuberkulozni pleuritis je dokazan u 29 bolesnika (69,04 %), slijedi reaktivni pleuralni izljev kao posljedica perikardiotomije i Dresslerovog sindroma u 8 bolesnika (19,05 %). Etiologija nemalignog limfocitnog pleuralnog izljeva prikazana je na slici 5.2.



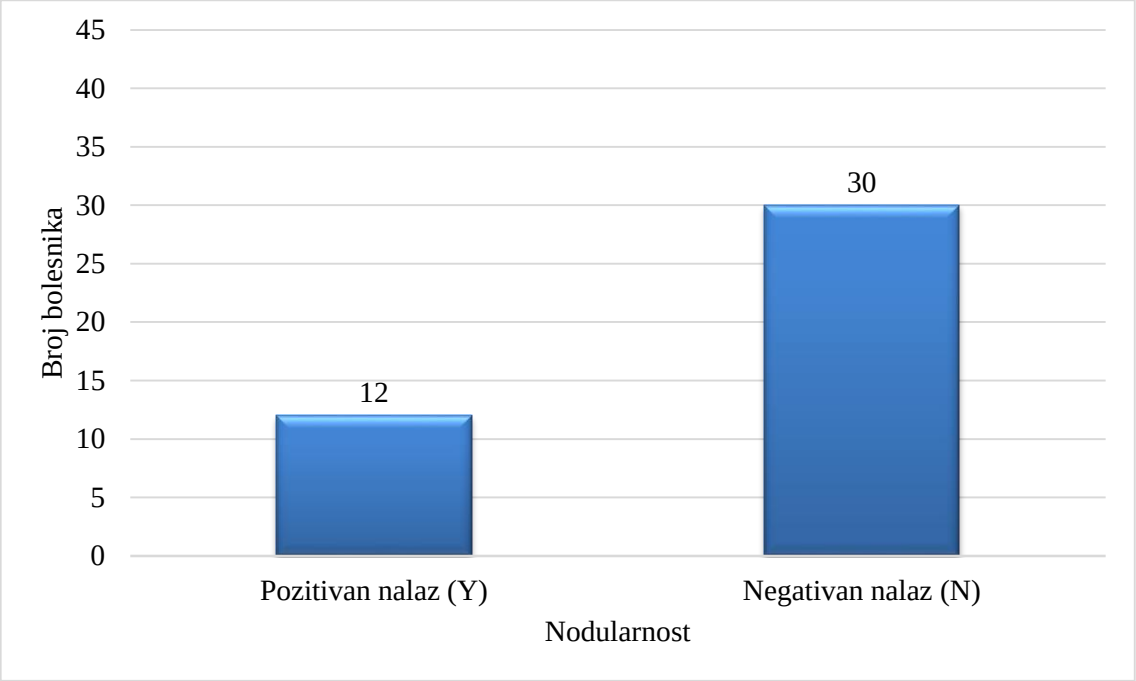
Slika 5.2. Etiologija nemalignog pleuralnog izljeva

5.2. Ultrazvučne karakteristike pleuralnog izljeva

5.2.1. Nodularnost pleure

Ultrazvučna karakteristika nodularnost parijetalne, dijafragmalne i visceralne pleure označena je kao pozitivan (Y) ili negativan (N) nalaz. U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *nodularnost*.

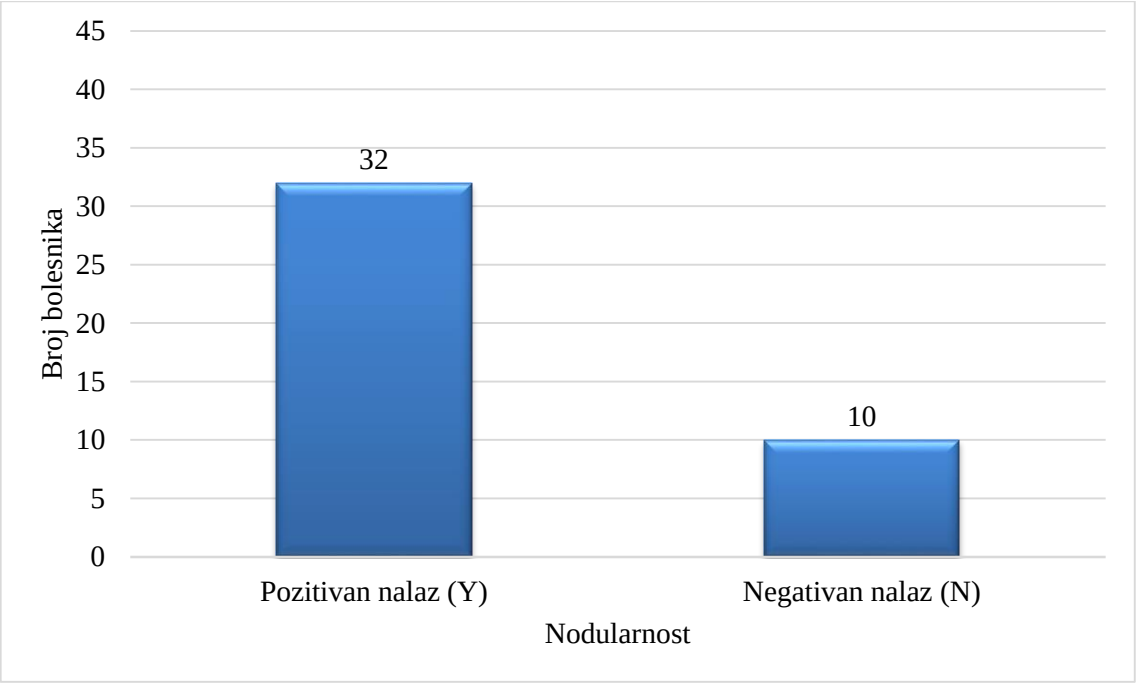
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.3. Nodularnost pleure u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Nodularnost pleure potvrđena je u 28,57 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok je u 71,43 % bolesnika nalaz nodularnosti pleure bio negativan.

b) Maligni pleuralni izljev



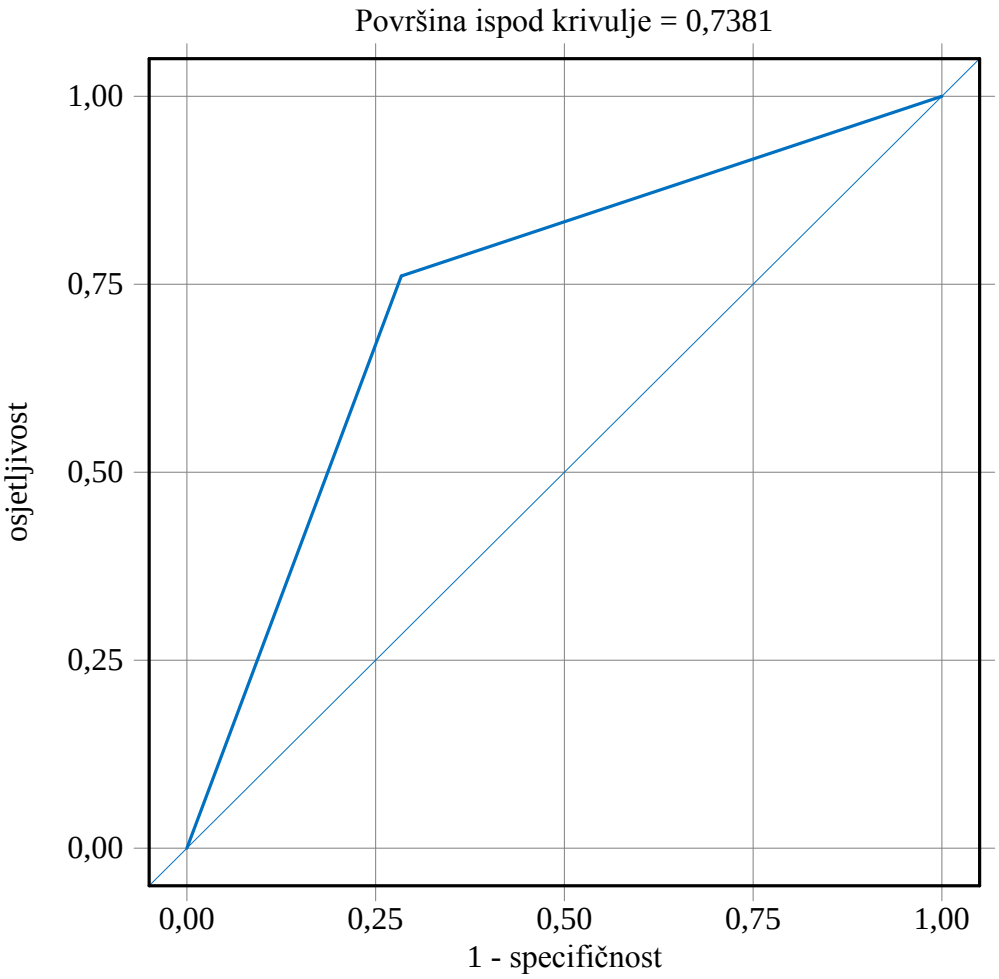
Slika 5.4. Nodularnost pleure u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Nodularnost pleure potvrđena je u 76,19 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom dok je u 23,81 % bolesnika nalaz nodularnosti pleure bio negativan.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika (p <0,0001) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Nodularnost pleure je ultrazvučna karakteristika statistički značajne pouzdanosti za predikciju malignosti pleuralnog izljeva

Tablica 5.1. Nodularnost pleure u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

nodularnost	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,7619	0,6331 - 0,8907
Specifičnost	0,7143	0,5777 - 0,8509
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,7273	0,5957 - 0,8589
Negativna prediktivna vrijednost	0,7500	0,6158 - 0,8842
Točnost	0,7381	0,6054 - 0,8708



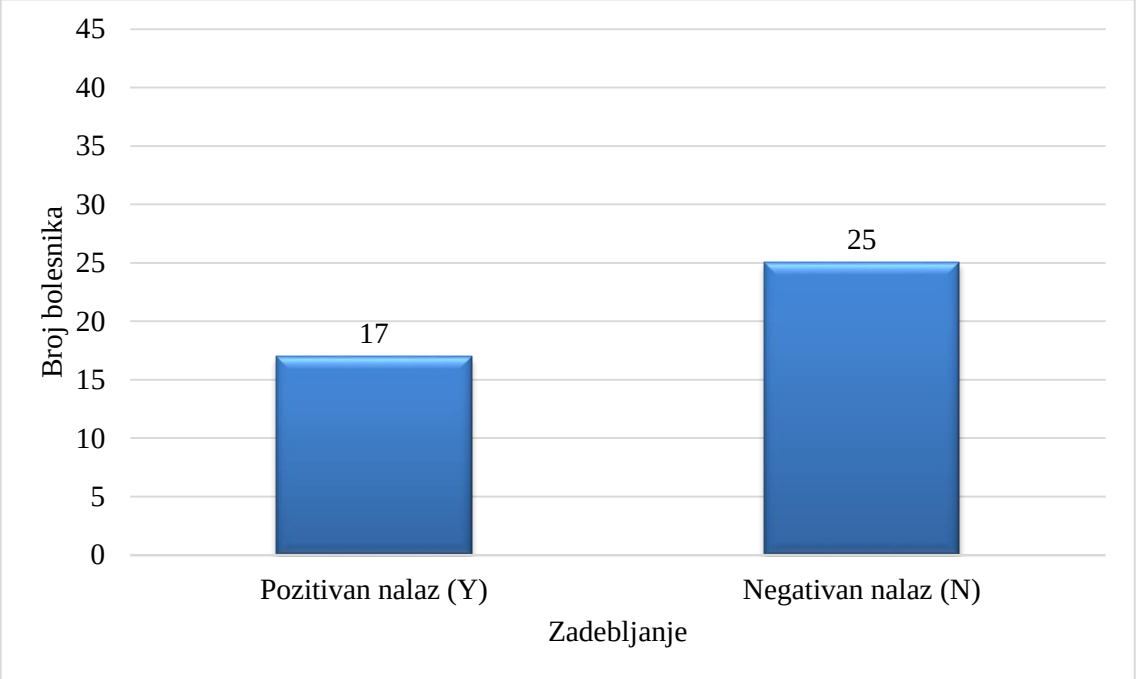
Slika 5.5. Nodularnost pleure - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Površina ispod krivulje odgovara točnosti u predikciji malignosti pleuralnog izljeva za ultrazvučnu karakteristiku nodularnost pleure (0,7381).

5.2.2. Zadebljanje pleure

Ultrazvukom je izmjerena debljina visceralne, dijafragmalne i kostalne parijetalne pleure. Debljina pleure veća od 10 mm označena je kao pozitivan ultrazvučni nalaz (Y). U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *zadebljanje*.

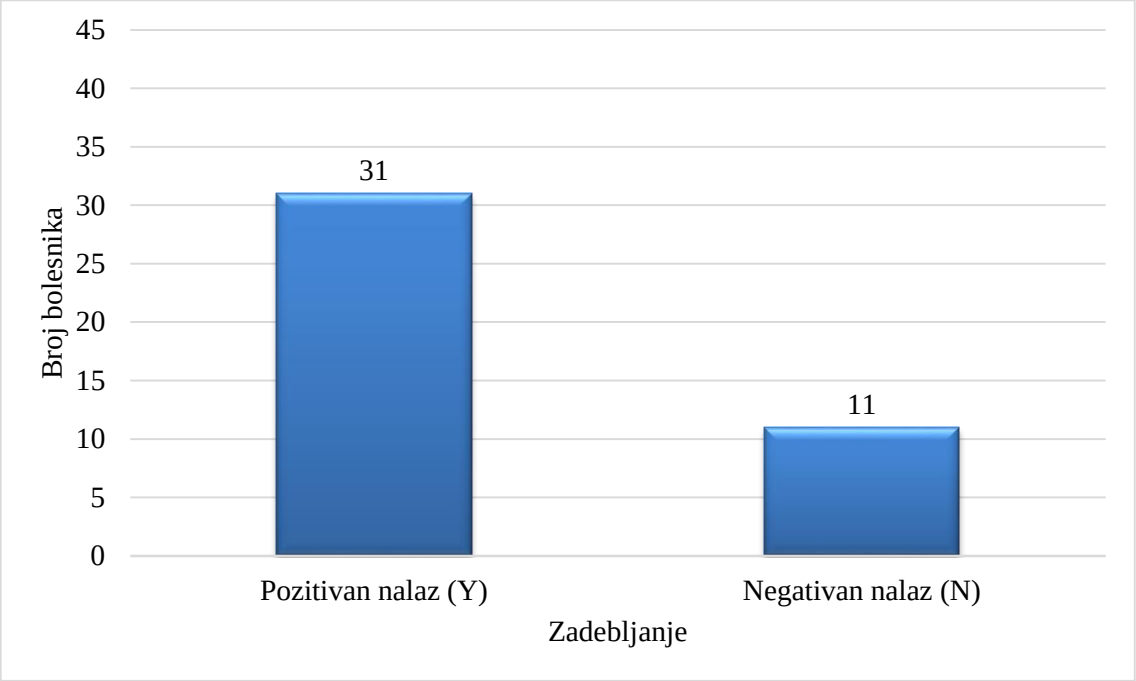
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.6. Zadebljanje pleure u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Zadebljanje pleure potvrđeno je u 40,48 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok je u 59,52 % bolesnika debljina pleure bila <10 mm.

b) Maligni pleuralni izljev



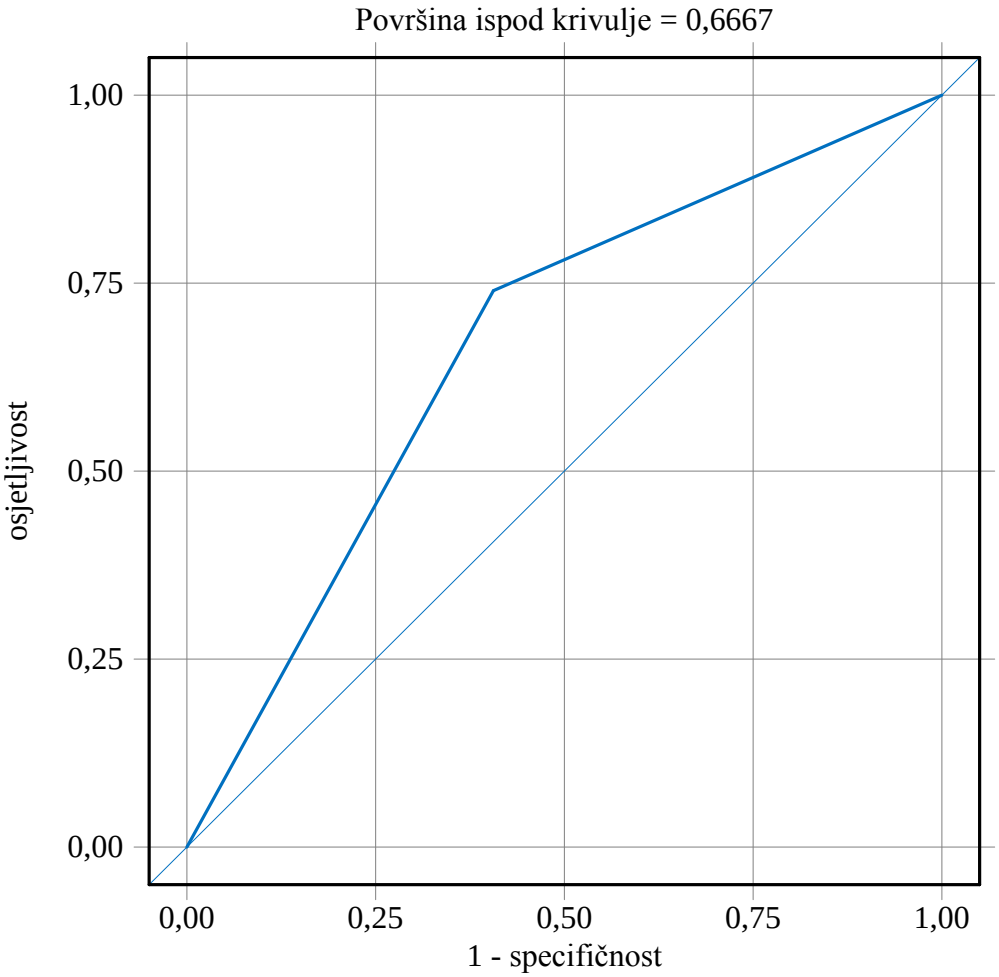
Slika 5.7. Zadebljanje pleure u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Zadebljanje pleure potvrđeno je u 73,81 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok je u 26,19 % bolesnika debljina pleure bila <10 mm.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ($p < 0,01$) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Zadebljanje pleure je ultrazvučna karakteristika statistički značajne pouzdanosti za predikciju malignosti pleuralnog izljeva.

Tablica 5.2. Zadebljanje pleure u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

zadebljanje	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,7381	0,6051 - 0,8711
Specifičnost	0,5952	0,4468 - 0,7437
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6458	0,5105 - 0,7811
Negativna prediktivna vrijednost	0,6944	0,5440 - 0,8449
Točnost	0,6667	0,5259 - 0,8074



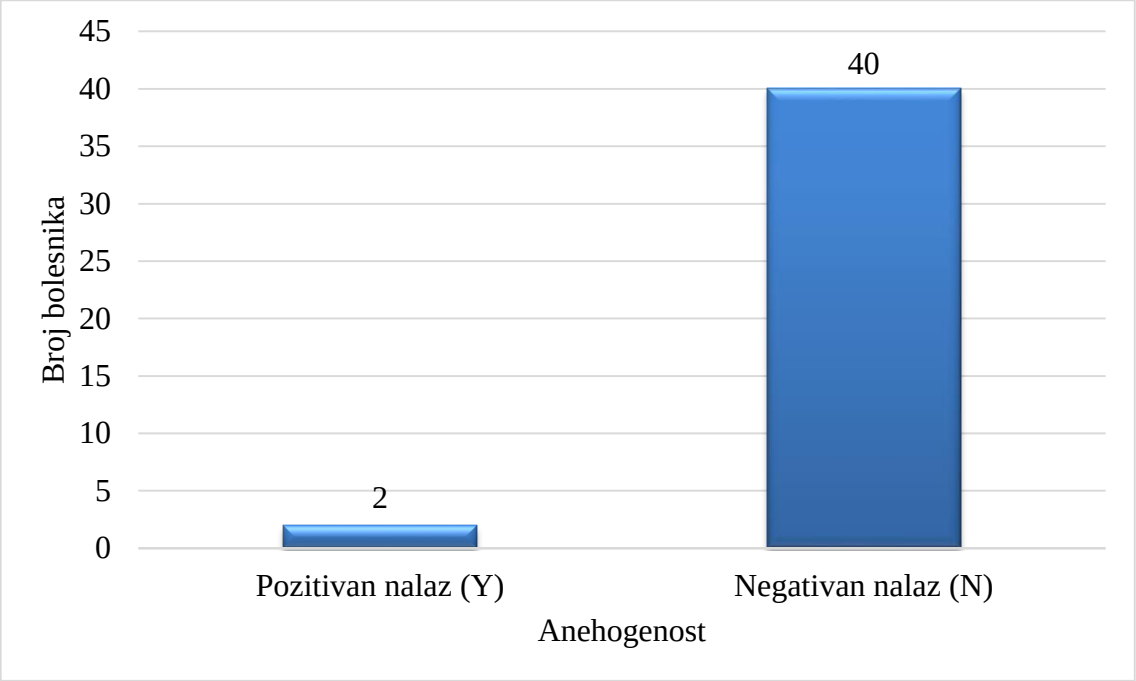
Slika 5.8. Zadebljanje pleure - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Površina ispod krivulje (0,6667) odgovara točnosti u predikciji malignosti pleuralnog izljeva za ultrazvučnu karakteristiku zadebljanje (debljina pleure >10 mm).

5.2.3. Anehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva

Ultrazvučni nalaz anehogenosti pleuralnog izljeva označen je kao kao pozitivan (Y) ili negativan (N) nalaz. U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *anehogenost*.

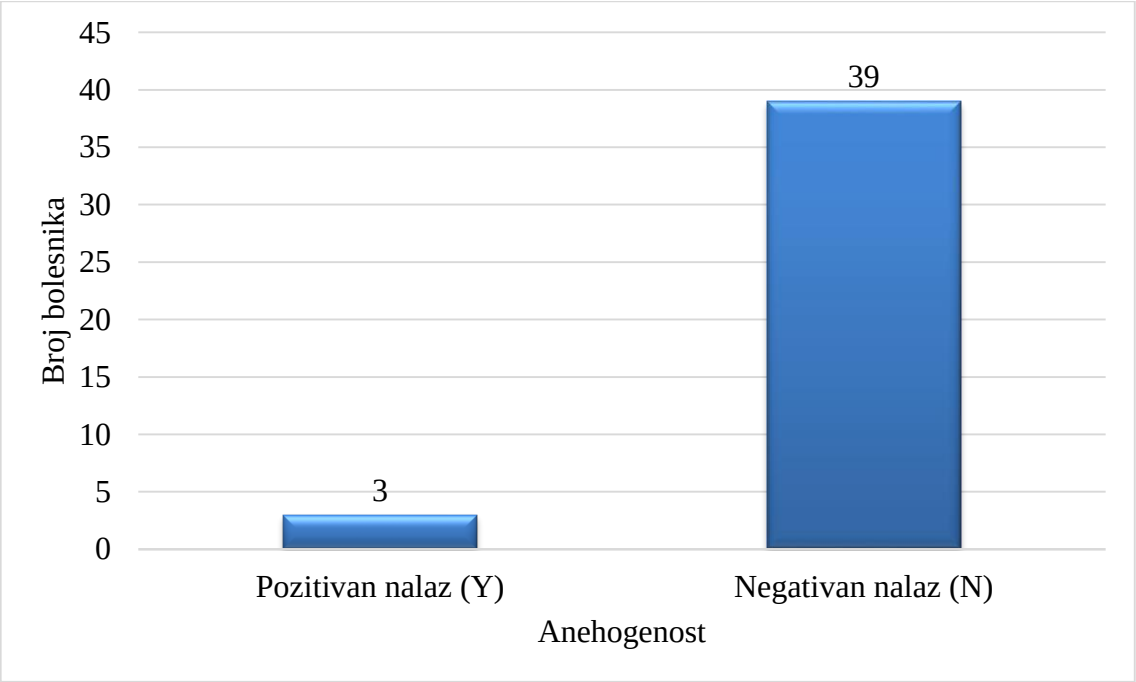
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.9. Anehogenost pleuralnog izljeva u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Anehogeni pleuralni izljev potvrđen je u 4,76 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom dok u 95,24 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

b) Maligni pleuralni izljev



Slika 5.10. Anehogenost pleuralnog izljeva u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Anehogeni pleuralni izljev potvrđen je u 7,14 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok u 92,86 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika (p >0,05) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Anehogenost pleuralnog izljeva nije ultrazvučna karakteristika prema kojoj se može izvršiti predikcija malignosti pleuralnog izljeva.

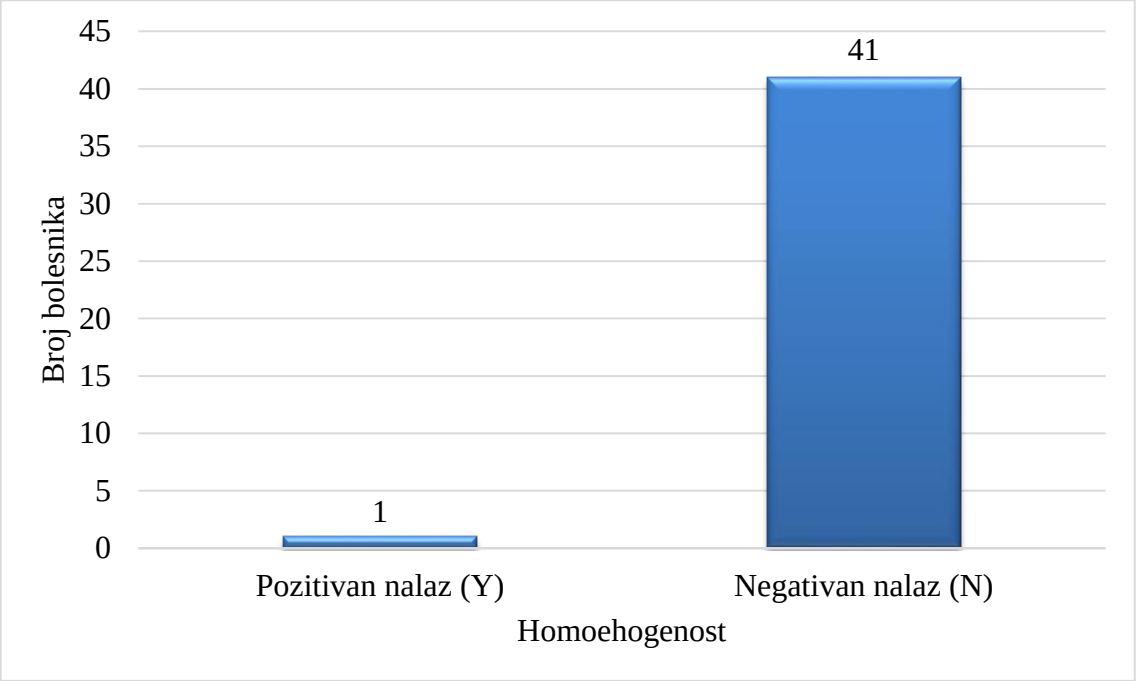
Tablica 5.3. Anehogenost pleuralnog izljeva u predikciji njegove maligne etiologije

anehogenost	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,0714	0 - 0,1493
Specifičnost	0,9524	0,8880 - 1,0000
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6000	0,1706 - 1,0000
Negativna prediktivna vrijednost	0,5063	0,3961 - 0,6166
Točnost	0,5119	0,4440 - 0,5746

5.2.4. Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva

Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva je označen kao pozitivan (Y) ili negativan (N). U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka homoehogenost.

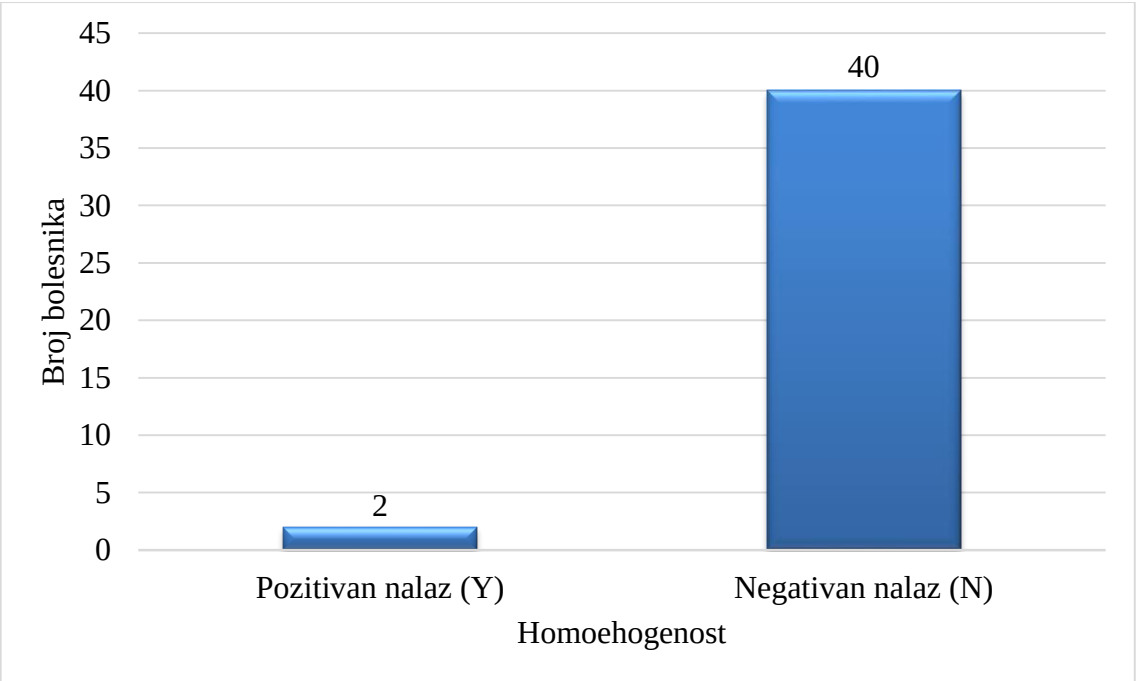
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.11. Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz kod bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz potvrđen je u 3,38 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok u 97,62 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

b) Maligni pleuralni izljev



Slika 5.12. Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz potvrđen je u 4,76 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok u 95,24 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika (p >0,05) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Homogeno ehogeni nalaz pleuralnog izljeva nije ultrazvučna karakteristika prema kojoj se može izvršiti predikcija malignosti pleuralnog izljeva.

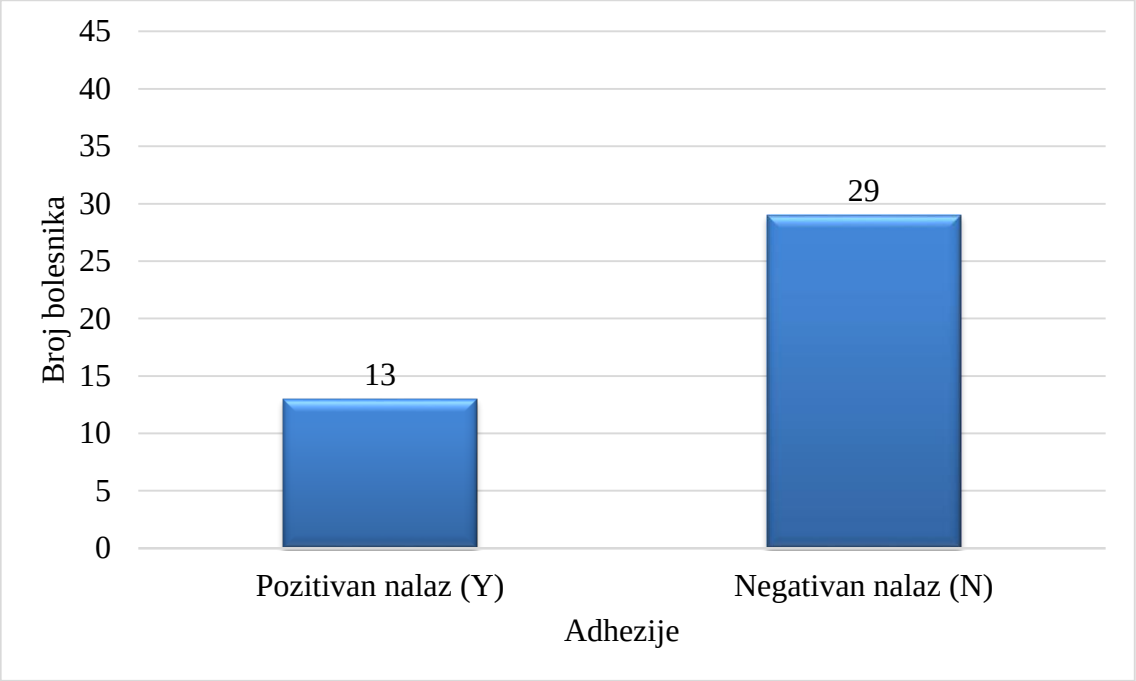
Tablica 5.4. Homogeno ehogeni ultrazvučni nalaz u predikciji maligne etiologije pleuralnog izljeva

homoehogenost	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,0476	0 - 0,1120
Specifičnost	0,9762	0,9301 - 1,0000
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6667	0,1332 - 1,0000
Negativna prediktivna vrijednost	0,5062	0,3973 - 0,6151
Točnost	0,5119	0,4440 - 0,5746

5.2.5. Ultrazvučni nalaz pleuralnih adhezija

Prisutnost pleuralnih ahezija je ultrazvučnim pregledom definirana kao pozitivan (Y) ili negativan (N) nalaz. U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *adhezije*.

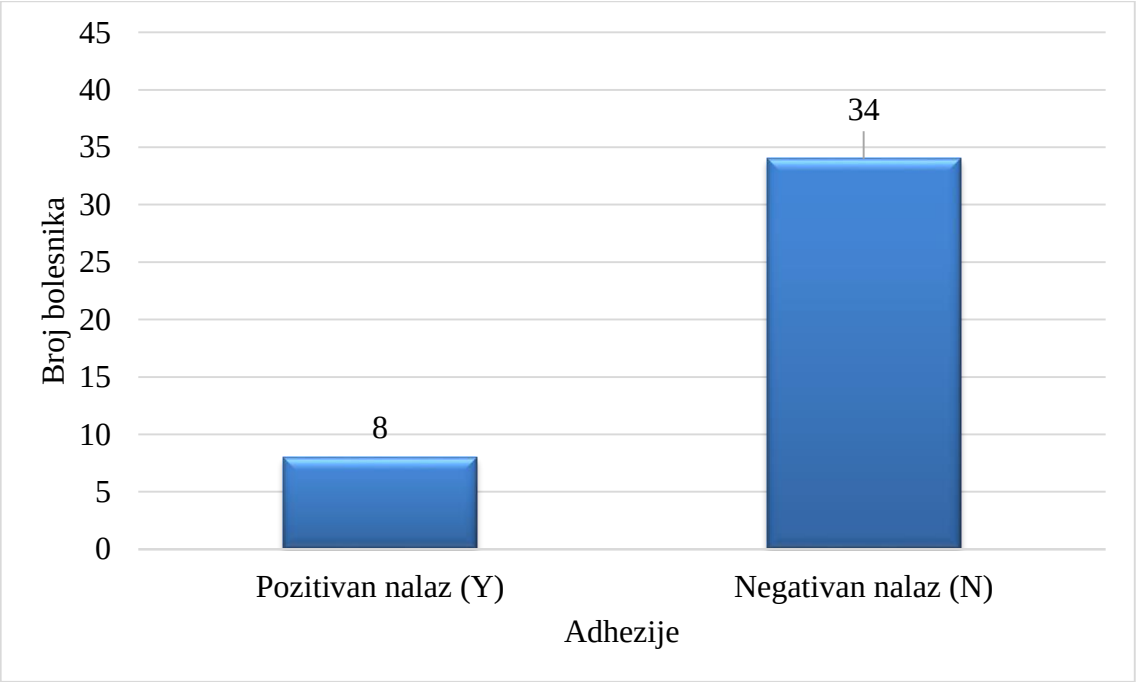
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.13. Pleuralne adhezije u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Pleuralne adhezije potvrđene su u 30,95 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok u 69,05 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

b) Maligni pleuralni izljev



Slika 5.14. Pleuralne adhezije u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Pleuralne adhezije potvrđene su u 19,05 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok u 80,95 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika (p >0,05) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Pleuralne adhezije nisu ultrazvučna karakteristika prema kojoj se može izvršiti predikcija malignosti pleuralnog izljeva.

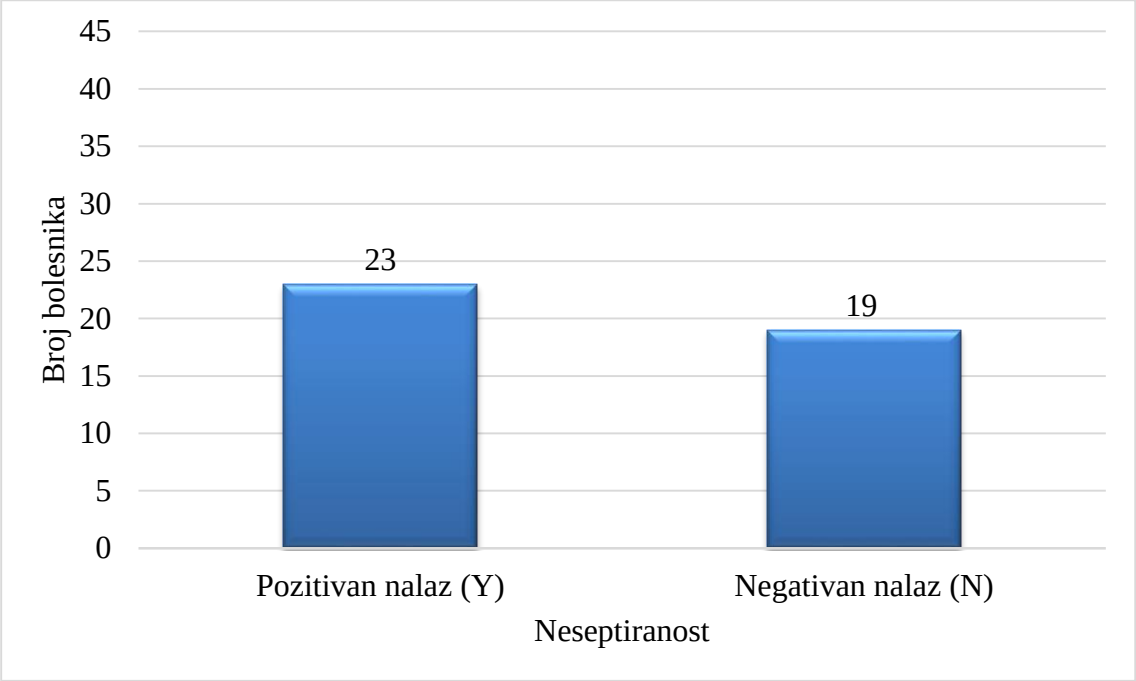
Tablica 5.5. Pleuralne adhezije u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

adhezije	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,1905	0,0717 - 0,3092
Specifičnost	0,6905	0,5507 - 0,8303
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,3810	0,1733 - 0,5887
Negativna prediktivna vrijednost	0,4603	0,3339 - 0,5906
Točnost	0,4405	0,3112 - 0,5697

5.2.6. Kompleksni septirani ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva

Kompleksni septirani ultrazvučni nalaz označava fibrinsku pregradnju unutar pleuralnog izljeva. Pozitivnim nalazom smatra se odsutnost fibrina ili neseptirani pleuralni izljev (Y), a negativnim (N) ako fibrinska pregradnja postoji. U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *neseptiranost*.

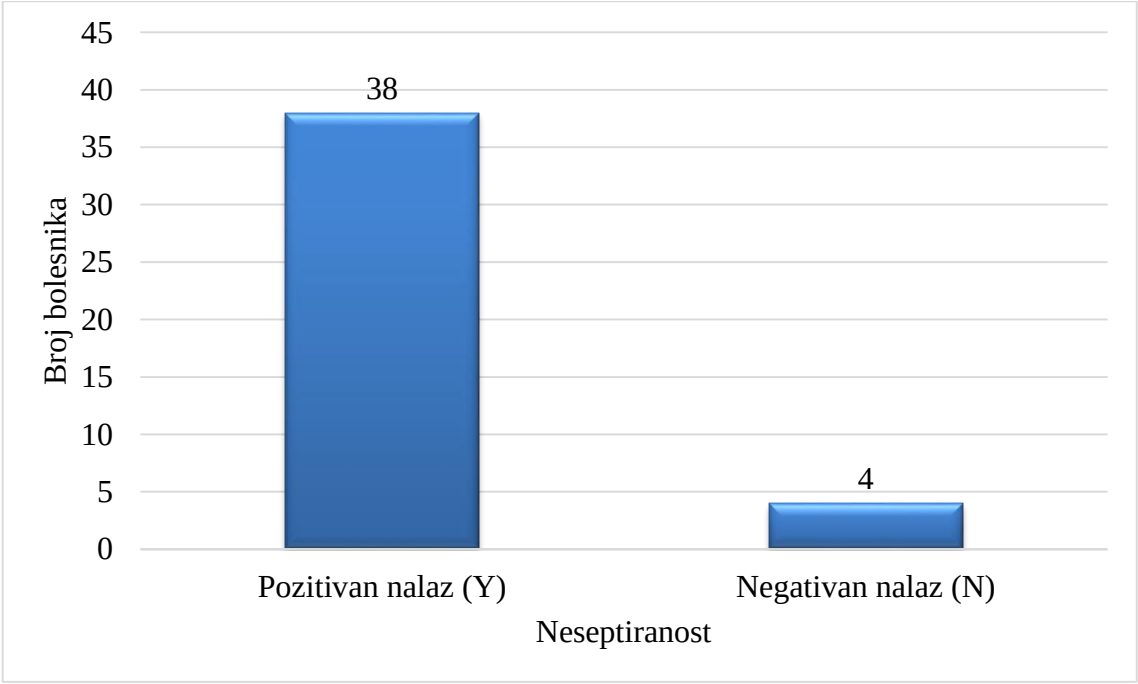
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.15. Odsutnost fibrinske pregradnje u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Odsutnost fibrina potvrđena je u 54,76 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok je u 45,24 % bolesnika pleuralni izljev bio fibrinom pregrađen.

b) Maligni pleuralni izljev



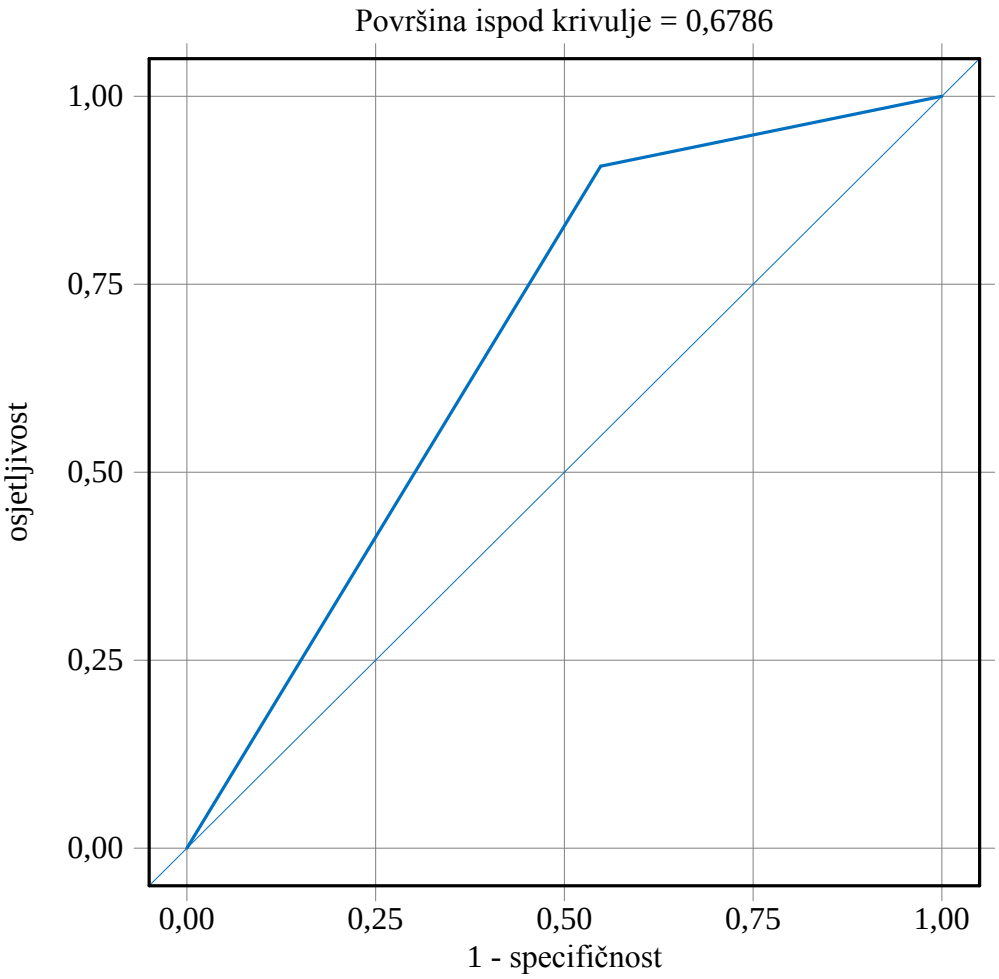
Slika 5.16. Odsutnost fibrinske pregradnje u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Odsutnost fibrinske pregradnje potvrđena je u 90,48 % bolesnika s dokazanim malignim pleuralnim izljevom, dok je u 9,52 % bolesnika opisana fibrinska pregradnja.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika (p <0,001) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Odsutnost fibrinske pregradnje je ultrazvučna karakteristika statistički značajne pouzdanosti za predikciju malignosti pleuralnog izljeva.

Tablica 5.6. Odsutnost fibrinske pregradnje u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

neseptiran	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,9048	0,8160 - 0,9935
Specifičnost	0,4524	0,2985 - 0,6133
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6230	0,4896 - 0,7446
Negativna prediktivna vrijednost	0,8261	0,6122 - 0,9505
Točnost	0,6786	0,5752 - 0,8034



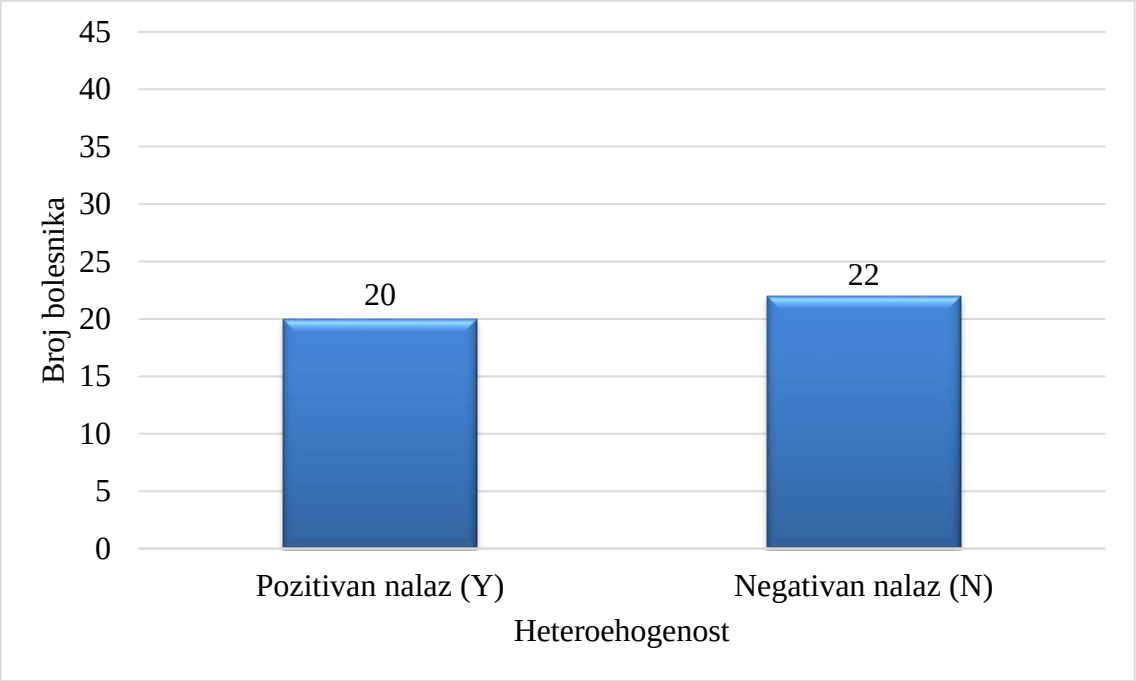
Slika 5.17. Odsutnost fibrinske pregradnje - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Površina ispod krivulje (0,6786) odgovara točnosti u predikciji malignosti pleuralnog izljeva za ultrazvučnu karakteristiku odsutnost fibrina.

5.2.7. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz pleuralnog izljeva

Heterogeno ehogeni nalaz je ultrazvučna karakteristika koja ukazuje na postojanje ehogenih zona unutar anehogenog pleuralnog izljeva. Heterogeni ehogeni nalaz pleuralnog izljeva je ultrazvukom određen kao pozitivan (Y) ili negativan (N). U tablicama i dijagramima za ovu ultrazvučnu karakteristiku korištena je oznaka *heteroehogenost.*

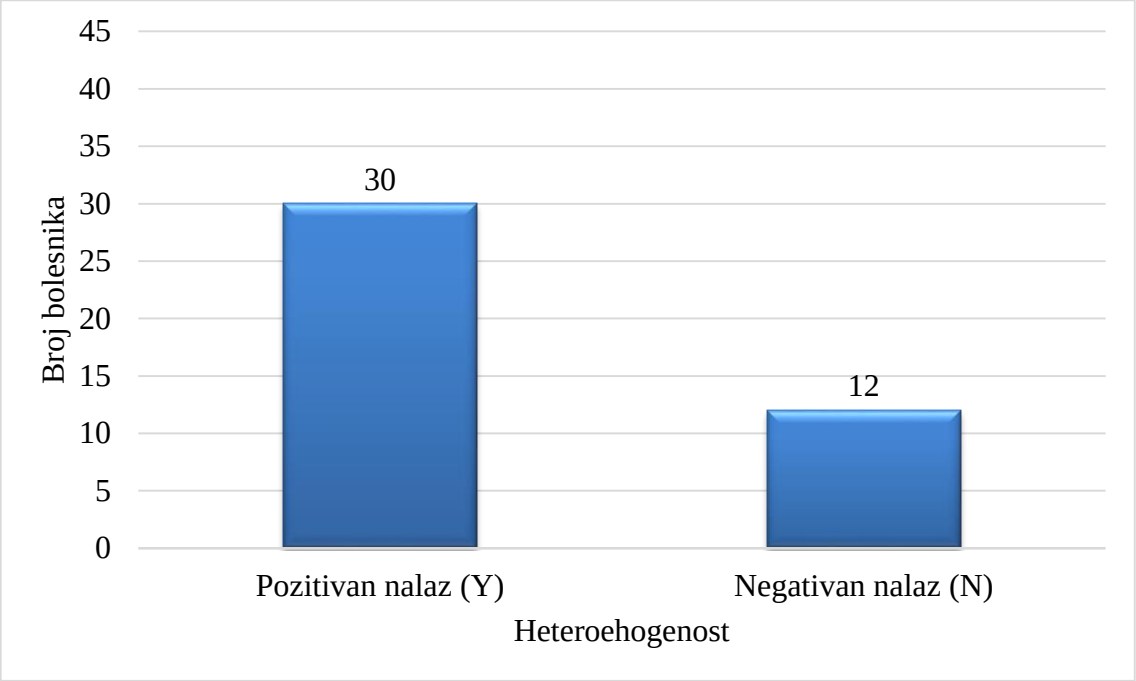
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.18. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Heteroehogeni ultrazvučni nalaz potvrđen je u 47,62 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok u 52,38 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

b) Maligni pleuralni izljev



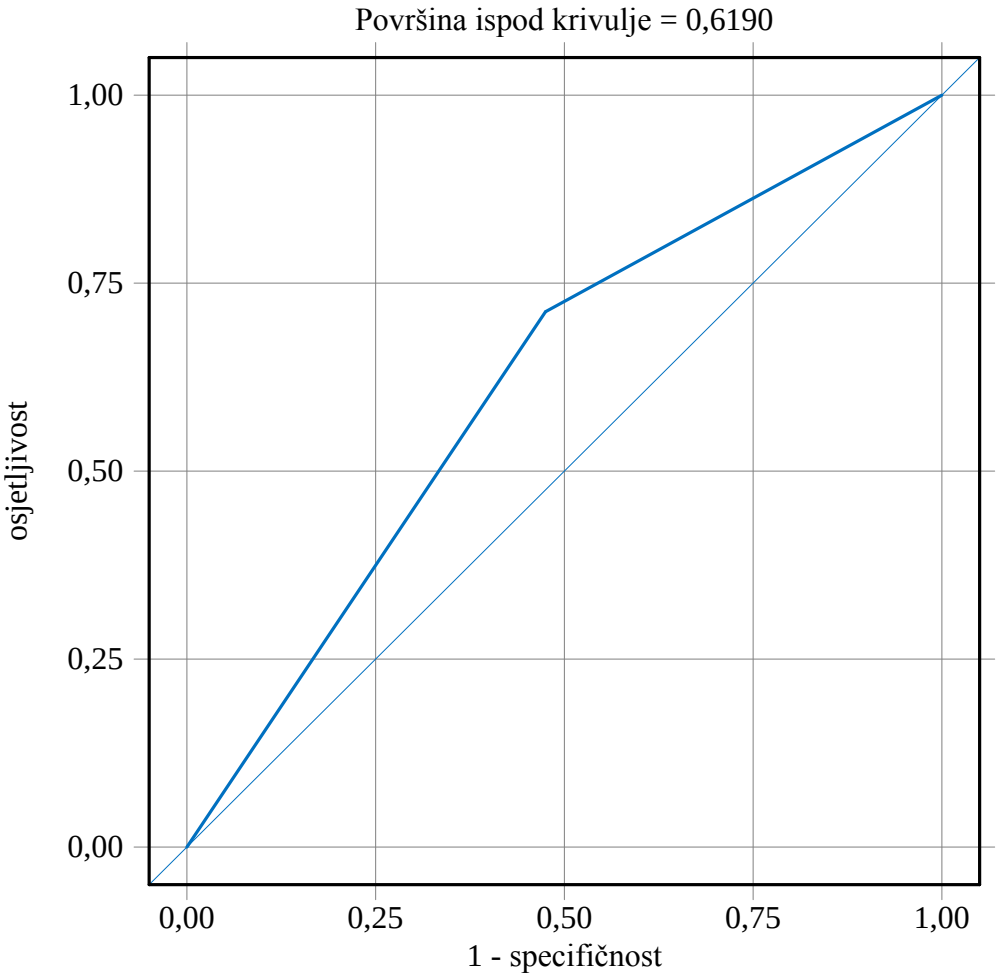
Slika 5.19. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Heterogeno ehogeni nalaz potvrđen je u 71,43 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok u 28,57 % bolesnika ova ultrazvučna karakteristika nije opisana.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ($0,01 < p < 0,05$) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između pacijenata s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Heterogeno ehogeni nalaz je ultrazvučna karakteristika statistički značajne pouzdanosti za predikciju malignosti pleuralnog izljeva.

Tablica 5.7. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

heteroehogen	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,7143	0,5777 - 0,8509
Specifičnost	0,5238	0,3728 - 0,6749
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6000	0,4642 - 0,7358
Negativna prediktivna vrijednost	0,6471	0,4864 - 0,8077
Točnost	0,6190	0,4752 - 0,7629



Slika 5.20. Heterogeno ehogeni ultrazvučni nalaz - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Površina ispod krivulje (0,6190) odgovara točnosti u predikciji malignosti pleuralnog izljeva za ultrazvučnu karakteristiku heterogeno ehogeni pleuralni izljev.

5.2.8. Usporedba osjetljivosti ultrazvučnih parametara s podacima iz literature

Tablica 5.8. Usporedba osjetljivosti ultrazvučnih parametara za maligne pleuralne izljeve s podacima iz literature (Bugalho A i sur.)

UZV parametar	Osjetljivost (Bugalho, N = 66)	Osjetljivost (ovaj rad, N = 42)	vrijednost hi-kvadrat	vjerojatnost
neseptiranost	0,924	0,905	0,128	p > 0,5
heteroehogenost	0,803	0,714	1,136	p > 0,1
zadebljanje	0,742	0,738	0,002	p > 0,5
nodularnost	0,788	0,762	0,100	p > 0,5
kumulativno	0,803	0,762	0,259	p > 0,5

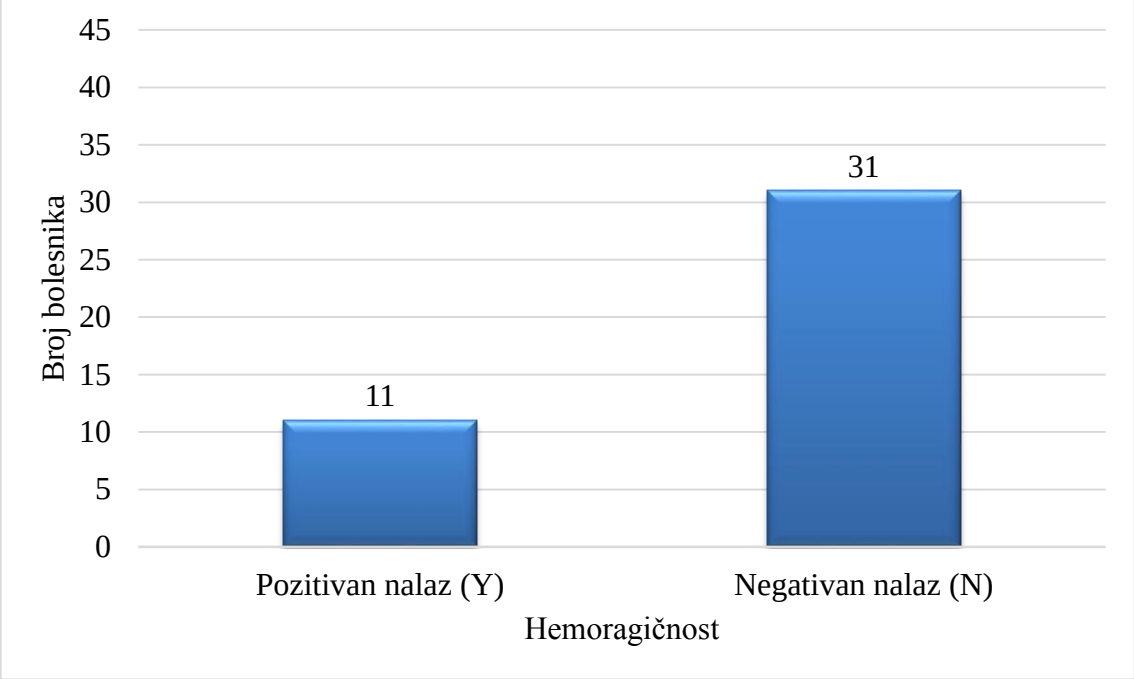
Utvrđeno je da se svi navedeni parametri, uključujući i kumulativna osjetljivost za ultrazvučnu dijagnostiku, međusobno statistički značajno ne razlikuju (p >0,1 ili p >0,5).

5.3. Makroskopske karakteristike pleuralnog izljeva

5.3.1. Hemoragičan pleuralni izljev

Ako je punktat makroskopski hemoragičan ili sangvinolentan, pleuralni izljev označen je kao pozitivna (Y), a negativna (N) ako je punktat serozan, bistar ili zamućen. U tablicama i dijagramima za ovu makroskopsku karakteristiku korištena je oznaka *hemoragičnost.*

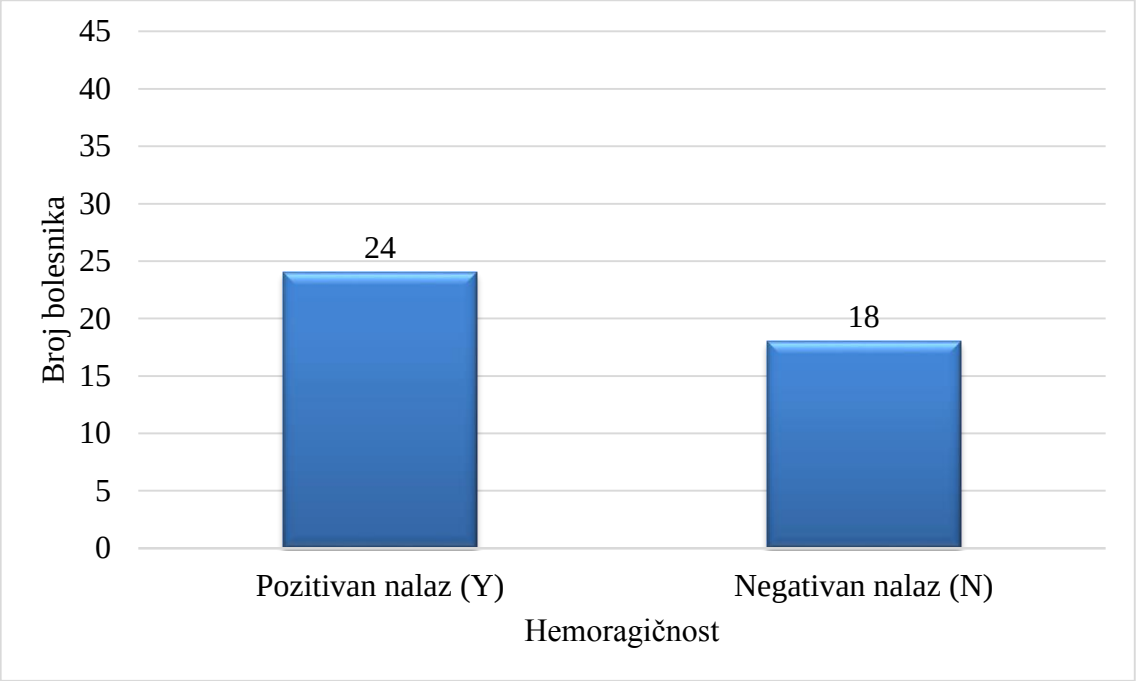
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.21. Hemoragičan makroskopski nalaz punktata u bolesnika s dokazanim nemalignim pleuralnim izljevom

Hemoragičan makroskopski nalaz potvrđena je u 26,19 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok je u 73,81 % bolesnika opisan serozan bistar ili zamućen pleuralni izljev.

b) Maligni pleuralni izljev



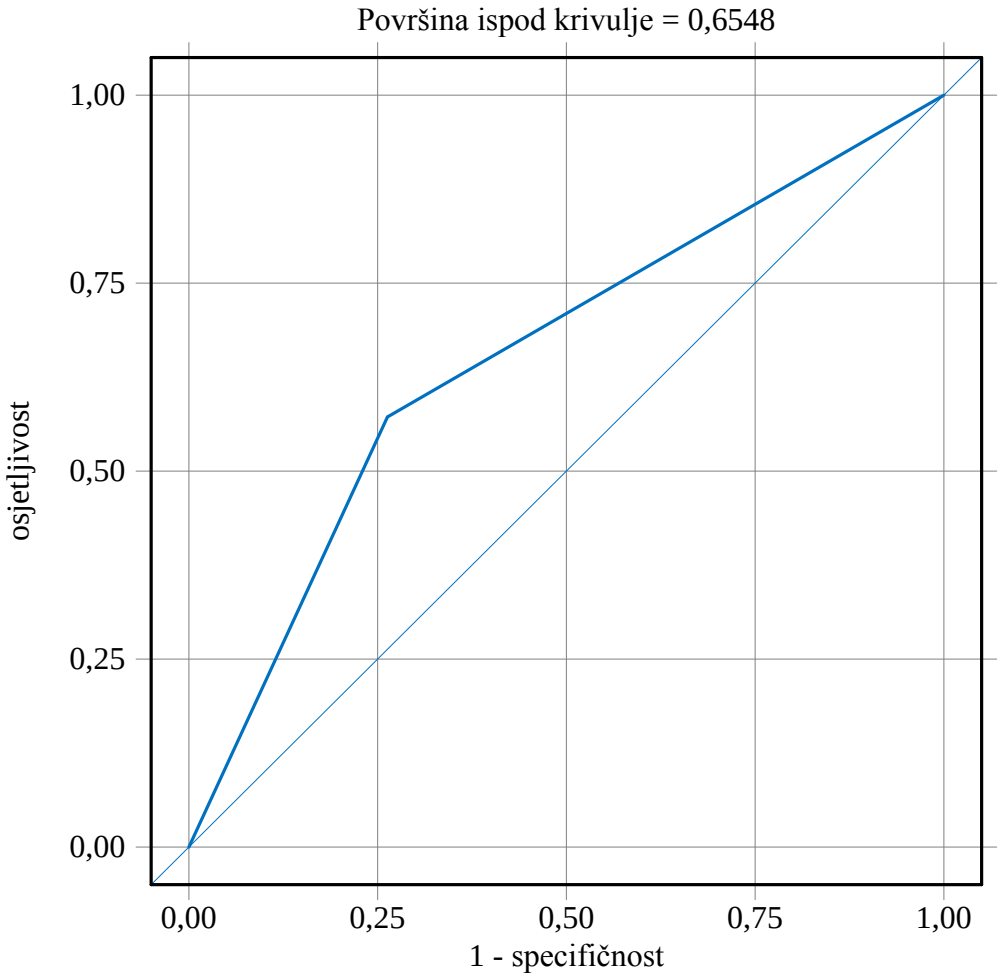
Slika 5.22. Hemoragičan makroskopski nalaz punktata u bolesnika s dokazanim malignim pleuralnim izljevom

Hemoragičan makroskopski nalaz potvrđena je u 57,14 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok je u 42,86 % bolesnika opisan serozan pleuralni izljev.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika ($p < 0,01$) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Hemoragičnost pleuralnog izljeva je makroskopska karakteristika statistički značajne pouzdanosti za predikciju malignosti pleuralnog izljeva.

Tablica 5.9. Hemoragičan makroskopski nalaz pleuralnog izljeva u predikciji malignosti

Hemoragičnost	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,5714	0,4218 - 0,7211
Specifičnost	0,7381	0,6051 - 0,8711
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6857	0,5319 - 0,8395
Negativna prediktivna vrijednost	0,6327	0,4977 - 0,7676
Točnost	0,6548	0,5134 - 0,7961



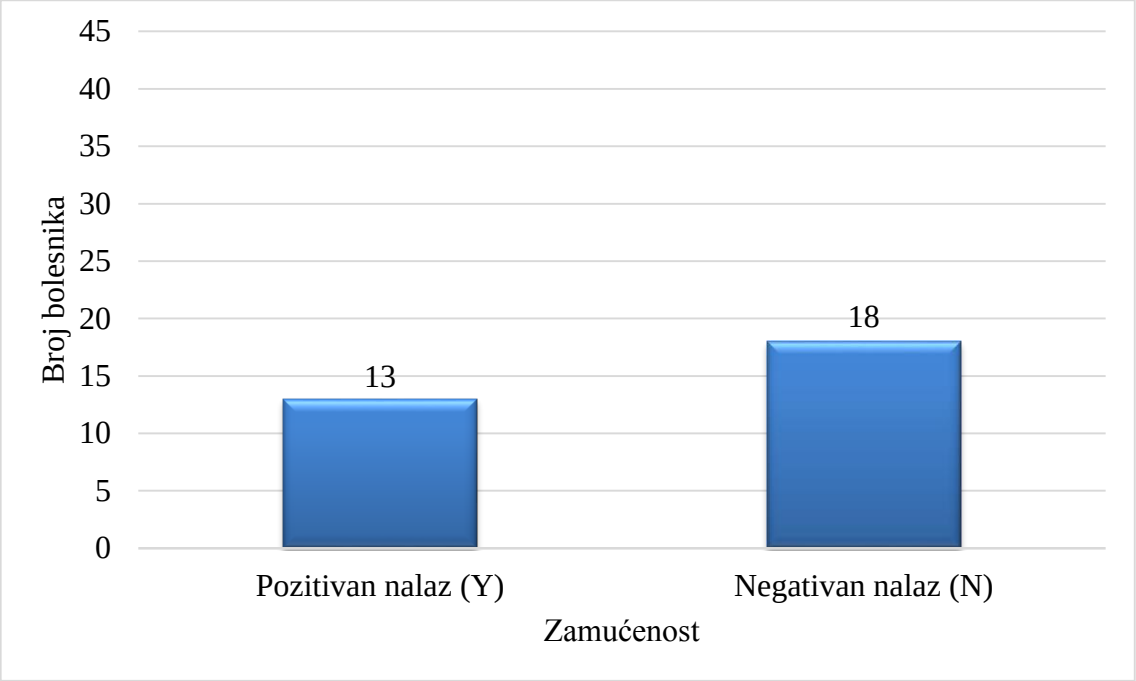
Slika 5.23. Hemoragičnost pleuralnog izljeva - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Površina ispod krivulje (0,6548) odgovara točnosti u predikciji malignosti pleuralnog izljeva za makroskopsku karakteristiku hemoragičnost pleuralnog izljeva.

5.3.2. Zamućenost seroznog pleuralnog izljeva

Zamućenost seroznog pleuralnog izljeva označena je kao pozitivan nalaz (Y) dok je makroskopski nalaz seroznog bistrog pleuralnog izljeva označen kao negativan nalaz (N). U tablicama i dijagramima za ovu makroskopsku karakteristiku korištena je oznaka zamućenost.

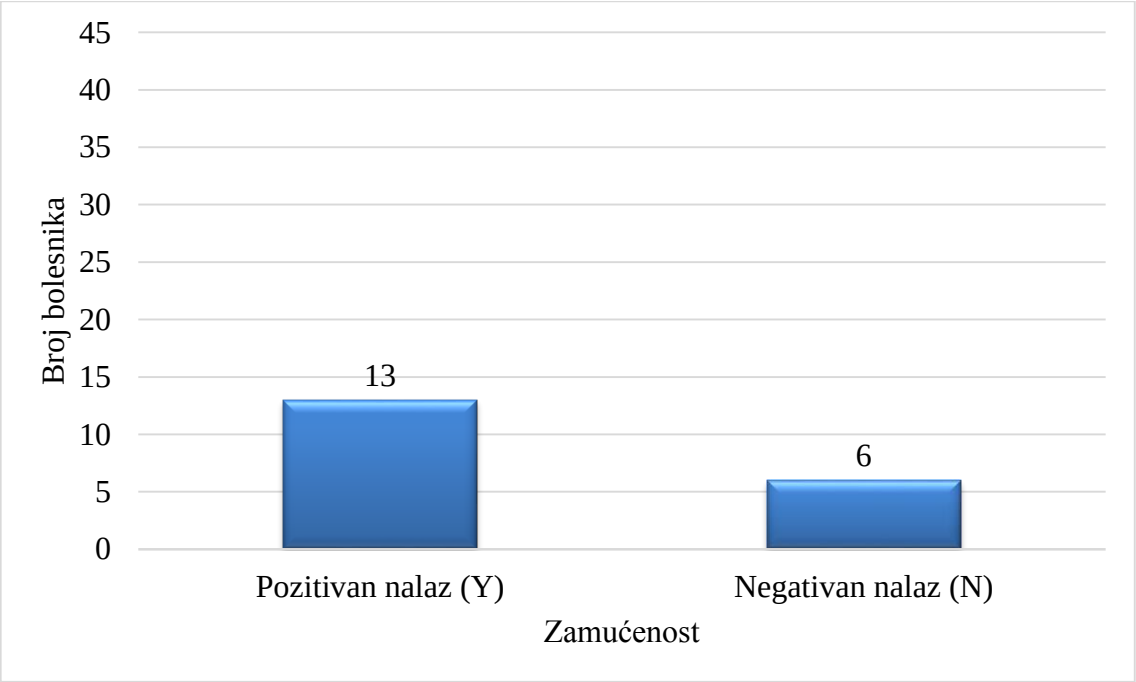
a) Nemaligni pleuralni izljev



Slika 5.24. Zamućenost pleuralnog punktata u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

Zamućenost pleuralnog punktata potvrđena je u 41,94 % bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, dok je u 58,06 % bolesnika opisan serozan bistar makroskopski nalaz.

b) Maligni pleuralni izljev



Slika 5.25. Zamućenost pleuralnog punktata u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

Zamućenost pleuralnog punktata potvrđena je u 68,42 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, dok je u 31,58 % bolesnika opisan bistar, serozan makroskopki nalaz.

Hi-kvadrat testom utvrđeno je da ne postoji statistički značajna razlika ($p > 0,05$) razdiobe pozitivnih i negativnih nalaza između bolesnika s malignom i nemalignom etiologijom pleuralnog izljeva. Zamućenost pleuralnog punktata nije makroskopska karakteristika prema kojoj se može izvršiti predikcija malignosti pleuralnog izljeva.

Tablica 5.10. Zamućenost pleuralnog punktata u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

zamućenost	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,6842	0,4752 - 0,8932
Specifičnost	0,5806	0,4069 - 0,7544
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,5000	0,3078 - 0,6922
Negativna prediktivna vrijednost	0,7500	0,5768 - 0,9232
Točnost	0,6324	0,4410 - 0,8238

5.4. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

U poglavljima 5.2. i 5.3. procijenjena je dijagnostička vrijednost pojedinih ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva. U tablici 5.11. naveden su ultrazvučne i makroskopske karakteristike malignih i nemalignih pleuralnih izljeva. Budući da je za procjenu integralne dijagnostičke vrijednosti mjerodavna točnost (*engl. accuracy*), možemo utvrditi da je dijagnostička vrijednost relevantnih parametara poredana na sljedeći način:

1. *nodularnost* 0,7381
2. *neseptiranost* 0,6786
3. *zadebljanje* 0,6667
4. *hemoragičnost* 0,6548
5. *heteroehogenost* 0,6190

Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika može se povećati dijagnostička osjetljivost i specifičnost, uspoređujući s dijagnostičkom sposobnošću svake pojedinačne karakteristike. Sprega ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u kombinaciji može biti dvojaka, ovisno što odabiremo kao preferencijalni cilj: predikciju malignog ili nemalignog pleuralnog izljeva.

Tablica 5.11. Ultrazvučne i makroskopske karakteristike malignih i nemalignih pleuralnih izljeva

Ultrazvučne i makroskopske karakteristike	MPI (n = 42)	NMPI (n = 42)	p vrijednost (značajna)	Točnost
Ehogenost pleuralnog izljeva				
Anehogenost	3	2		
Septiranost	4	19	$p < 0,001$	0,6786
Homoehogenost	2	1		
Heteroehogenost	33	20	$0,01 < p < 0,05$	0,6190
Adhezije	8	13		
Parijetalna i visceralna pleura				
Zadebljanje (>10 mm)	31	17	$p < 0,01$	0,6667
Nodularnost	32	12	$p < 0,0001$	0,7381
Makroskopske karakteristike				
Hemoragičnost	24	11	$p < 0,01$	0,6548
Zamućenost	13	13		

Legenda: MPI maligni pleuralni izljev, NMPI nemaligni pleuralni izljev

5.4.1. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignog pleuralnog izljeva

Preferencijalno dijagnosticiranje malignog pleuralnog izljeva pretpostavlja spregu jedne karakteristike koja je veće osjetljivosti i druge karakteristike koja je veće specifičnosti. Prvim nalazom selekcioniramo većinu pacijenata s malignim izljevom, a drugim nalazom još neke koji se prema prvom nalazu smatraju lažno negativnim. Integralni nalaz je pozitivan (maligni pleuralni izljev), ako bar jedna od dviju dijagnostičkih karakteristika daje pozitivan nalaz.

Tablica 5.12. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

Kombinacija	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Točnost
nodularnost+neseptiranost	0,9762	0,2857	0,5775	0,9231	0,6310
nodularnost+heteroehogenost	0,9286	0,4286	0,6190	0,8571	0,6786
nodularnost+zadebljanje	0,7857	0,5714	0,6471	0,7273	0,6786
nodularnost+hemoragičnost	0,8333	0,5000	0,6250	0,7500	0,6667
neseptiranost+zadebljanje	0,9762	0,2619	0,5694	0,9167	0,6190
neseptiranost+hemoragičnost	0,9762	0,3571	0,6029	0,9375	0,6667
heteroehogenost+zadebljanje	0,8810	0,3333	0,5692	0,7368	0,6071
heteroehogenost+hemoragičnost	0,8810	0,3571	0,5781	0,7500	0,6190
zadebljanje+hemoragičnost	0,8095	0,4286	0,5862	0,6923	0,6190

Legenda: PPV pozitivna prediktivna vrijednost, NPV negativna prediktivna vrijednost

U tablici 5.12. može se vidjeti da se kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika na predloženi način, postiže vrlo visoka osjetljivost (maksimalna 97,62 %), dok je istovremeno specifičnost niska (minimalna 19,5 %). Dijagnostička točnost kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika je prilično uniformna (u rasponu od 55,95 do 67,86 %). Premda kombiniranje ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika na predloženi način i s primarnim ciljem dijagnosticiranja malignog pleuralnog izljeva rezultira selekcioniranjem velike većine bolesnika s malignim pleuralnim izljevom, prednost ove dijagnostičke kombinacije je zapravo vrlo selektivno izdvajanje skupine bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom, zahvaljujući vrlo visokoj negativnoj prediktivnoj vrijednosti (NPV). Postoji nekoliko kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje daju negativnu prediktivnu vrijednost veću od 90 %, a kombinacija odsutnosti fibrina i hemoragičnosti pleuralnog izljeva (*neseptiranost+ hemoragičnost*) je najselektivnija i daje maksimalnu negativnu prediktivnu vrijednost od 93,75 %. Prema navedenim podacima skupina bolesnika s makroskopski seroznim pleuralnim izljevom (hemoragičnost = "N") i ultrazvučnim nalazom fibrinske pregradnje (neseptiranost = "N") je dokazano skupina bolesnika s vrlo vjerojatnim limfocitnim pleuralnim izljevom koji nije maligne etiologije ($p < 0,01$).

Postoji još nekoliko kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su tipične za dijagnostičku sliku nemalignog pleuralnog izljeva, što se može vidjeti u tablici 5.13.

Tablica 5.13. Tipične kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (NPV ≥80 %) za predikciju nemalignog pleuralnog izljeva

neseptiranost	*heteroehogenost*	*zadebljanje*	*nodularnost*	*hemoragičnost*	NMPI (n)	MPI (n)
N				N	15	1
N			N		12	1
N		N			11	1
	N		N		18	3
Ukupni (realni) broj					30	4

Legenda:
n = broj bolesnika, N = negativan nalaz, MPI = maligni pleuralni izljev, NMPI = nemaligni pleuralni izljev

Točnost predikcije nemalignog pleuralnog izljeva za kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika iznosi 88,24 %. Ukupni broj bolesnika s nemalignim i malignim pleuralnim izljevom je manji od zbroja vrijednosti u odgovarajućim stupcima, jer se neke kombinacije, za istog bolesnika, pojavljuju više nego jednom.

Nodularnost je ultrazvučna karakteristika s najvećom negativnom prediktivnom vrijednošću (75,00 %) pa prema podacima iz tablice 5.13. može se zaključiti da se ciljanim selektiranjem bolesnika prema kombinacijama, koje su tipične za nemaligni pleuralni izljev, može postići dijagnostički boljitak: broj pacijenata s pogrešnom predikcijom nemalignosti pleuralnog izljeva smanjen je s 10 na 4, odnosno točnost predikcije je povećana sa 75,00 % (nodularnost) na 88,24 % (kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika). Time je dokazano da se kombiniranjem ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika, prema točno definiranoj shemi, može unaprijediti točnost predikcije nemalignosti pleuralnog izljeva.

5.4.2. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji nemalignog pleuralnog izljeva

Preferencijalno dijagnosticiranje nemalignog pleuralnog izljeva pretpostavlja spregu jedne karakteristike koja je veće specifičnosti i druge karakteristike koja je veće osjetljivosti. Prvim nalazom se selekcionira većina pacijenata s nemalignim izljevom, a drugim nalazom još neke koji se prema prvom nalazu smatraju lažno pozitivnim. Integralni nalaz je negativan (nemaligni pleuralni izljev), ako bar jedna od dviju dijagnostičkih karakteristika daje negativan nalaz.

Tablica 5.14. Kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika u predikciji nemalignosti pleuralnog izljeva

Kombinacija	Osjetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	Točnost
nodularnost+neseptiranost	0,6905	0,8810	0,8259	0,7400	0,7857
nodularnost+heteroehogenost	0,5476	0,8095	0,7419	0,6415	0,6786
nodularnost+zadebljanje	0,7143	0,7381	0,7317	0,7209	0,7262
nodularnost+hemoragičnost	0,5000	0,9524	0,9130	0,6557	0,7262
neseptiranost+zadebljanje	0,6667	0,7857	0,7568	0,7021	0,7262
neseptiranost+hemoragičnost	0,5000	0,8333	0,7500	0,6250	0,6667
heteroehogenost+zadebljanje	0,5714	0,7857	0,7273	0,6471	0,6786
heteroehogenost+hemoragičnost	0,4048	0,9048	0,8095	0,6032	0,6548
zadebljanje+hemoragičnost	0,5000	0,9048	0,8400	0,6441	0,7024

U tablici 5.14. može se vidjeti da se kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika, na predloženi način, postiže primjereno visoka specifičnost (maksimalna 95,24 %), dok je istovremeno osjetljivost niska (minimalna 40,48 %). Dijagnostička točnost kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika je prilično uniformna (u rasponu od 65,48 do 78,57 %).

Premda kombiniranje ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika na predloženi način i s primarnim ciljem dijagnosticiranja nemalignog pleuralnog izljeva rezultira selekcioniranjem velike većine pacijenata s nemalignim pleuralnim izljevom, prednost ove dijagnostičke kombinacije je zapravo vrlo selektivno izdvajanje skupine pacijenata s malignim pleuralnim izljevom, zahvaljujući visokoj pozitivnoj prediktivnoj vrijednosti. Postoji nekoliko kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje daju pozitivnu prediktivnu vrijednost veću od 80 % i koje su tipične za dijagnostičku sliku malignog pleuralnog izljeva, što možemo vidjeti u tablici 5.15.

Tablica 5.15. Tipične kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (PPV ≥80 %) za predikciju malignog pleuralnog izljeva

neseptiranost	*heteroehogenost*	*zadebljanje*	*nodularnost*	*hemoragičnost*	NMPI (n)	MPI (n)
			Y	Y	2	21
		Y		Y	4	21
Y			Y		5	29
	Y			Y	4	17
Ukupni (realni) broj					7	33

Legenda: MPI = maligni pleuralni izljev, NMPI = nemaligni pleuralni izljev, n = broj bolesnika, Y = pozitivan nalaz

Točnost predikcije malignog pleuralnog izljeva za kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika iznosi 82,50 %. Ukupni broj bolesnika s nemalignim i malignim pleuralnim izljevom je manji od zbroja vrijednosti u odgovarajućim stupcima jer se neke kombinacije, za istog bolesnika, pojavljuju više nego jednom.

Nodularnost je ultrazvučna karakteristika s najvećom pozitivnom prediktivnom vrijednošću (72,73 %) pa prema podacima iz tablice 5.15. može se zaključiti da se ciljanim selektiranjem pacijenata prema kombinacijama koje su tipične za maligni pleuralni izljev može postići dijagnostički boljitak: broj pacijenata s pogrešnom predikcijom malignosti pleuralnog izljeva smanjen je s 12 na 10, dok je istovremeno broj pacijenata s točnom predikcijom povećan s 32 na 33. Točnost predikcije malignosti pleuralnog izljeva je povećana sa 72,73 % (nodularnost) na 82,50 % (kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika). Time je dokazano da se kombiniranjem ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika, prema točno definiranoj shemi, može unaprijediti točnost predikcije malignosti pleuralnog izljeva.

5.5. Biokemijski parametri u bolesnika s pleuralnim izljevom

U serumu i pleuralnom izljevu određena je koncentracija (ili aktivnost) biokemijskih parametara (analita). U tablicama i dijagramima korištene su sljedeće oznake:

Tablica 5.16. Biokemijski parametri (veličine), mjerne jedinice i korištene oznake

Veličina	Mjerna jedinica
CRP (p)	mg/l
LDH (s)	U/l
LDH (p)	U/l
Omjer aktivnosti LDH p/s	
LDHA (p)	ng/ml
Koncentracija proteina (s)	g/l
Koncentracija proteina (p)	g/l
Omjer koncentracije proteina p/s	

Legenda: (s)= serum, (p)= pleuralni izljev

a) Nemaligni pleuralni izljev

Tablica 5.17. Deskriptivna statistika biokemijskih parametara u bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom

	Prosječna vrijednost	Standardno odstupanje	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
CRP(p)	29,90		0,60	149,5
LDH (s)	235,0	88,09	109,0	480,0
LDH (p)	500,5	343,9	114.0	1953
LDH p/s	2,184	1,064	0,523	5,080
LDHA (p)	0,615	0,313	0,17	1,45
Proteini (s)	73,08	10,71	55,38	100,0
Proteini (p)	47,02	7.569	33,00	63,00
Proteini p/s	0,645	0,059	0,50	0,75

Legenda: (s)= serum, (p)= pleuralni izljev

b) Maligni pleuralni izljev

Tablica 5.18. Deskriptivna statistika biokemijskih parametara u bolesnika s malignim pleuralnim izljevom

	Prosječna vrijednost	Standardno odstupanje	Minimalna vrijednost	Maksimalna vrijednost
CRP (p)	19,36	30,24	0,30	124,1
LDH (s)	278,6	126,9	93,00	620,0
LDH (p)	567,8	611,2	67,00	2994
LDH p/s	1,872	1,275	0,656	5,692
LDHA (p)	0,968	0,952	0,160	5,210
Proteini (s)	67,09	8,297	38,46	84,62
Proteini (p)	43,14	5,787	27,00	54,00
Proteini p/s	0,640	0,089	0,410	0,920

Legenda: (s)= serum, (p)= pleuralni izljev

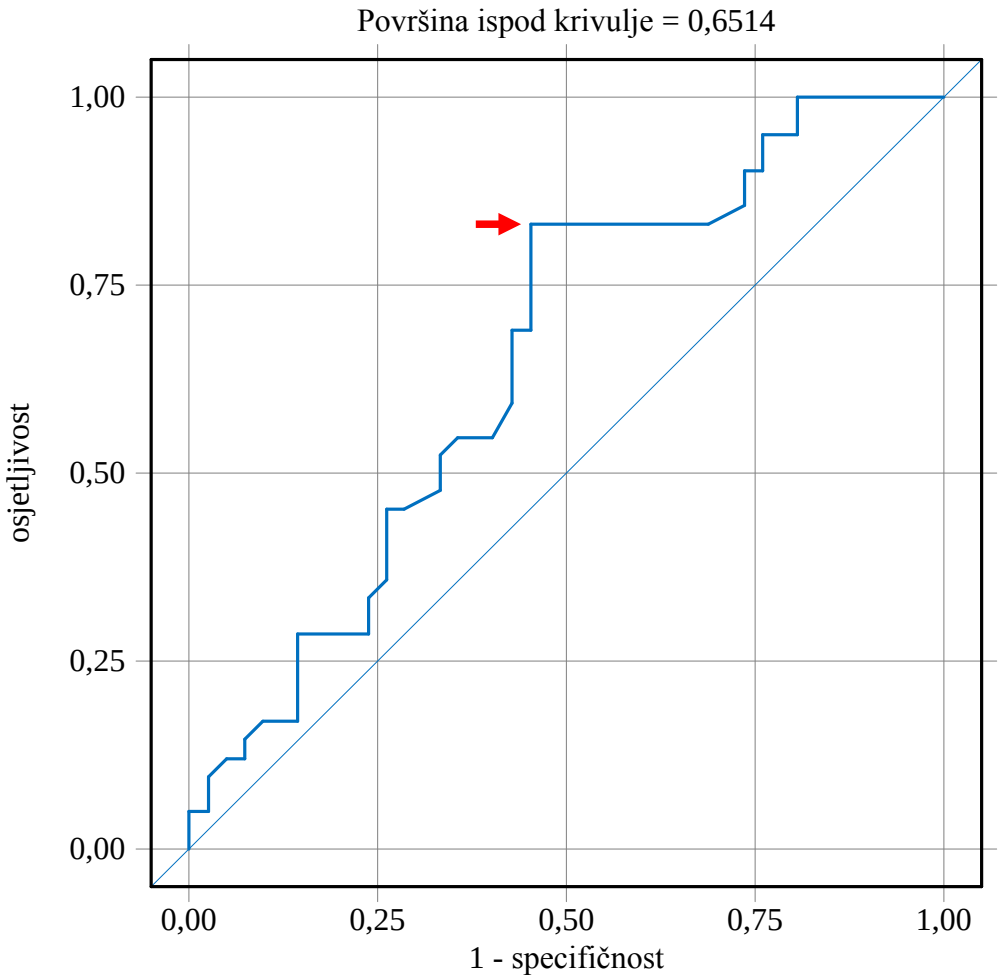
Uspoređivanjem prosječnih vrijednosti biokemijskih parametara (tablice 5.17. i 5.18.) vidljivo je da se prosječne vrijednosti biokemijskih parametara u bolesnika s malignim i nemalignim pleuralnim izljevom međusobno razlikuju. Preduvjet za provedbu bivarijatne statističke analize, analize varijancije (ANOVA), homogenost je varijancija, što je provjereno Levene-ovim testom homogenosti varijancije. Za sve ispitivane biokemijske parametre zadovoljen je uvjet homogenosti varijancije ($p > 0,05$). Rezultati statističke analize varijancije (ANOVA) prikazani su u tablici 5.19.

Tablica 5.19. Rezultati statističke analize varijancije (ANOVA)

Veličina	Vrijednost F
CRP (p)	2,60 ($p > 0,1$)
LDH (s)	3,36 ($p > 0,05$)
LDH (p)	0,04 ($p > 0,1$)
LDH p/s	1,48 ($p > 0,1$)
LDHA (p)	4,99 ($0,01 < p < 0,05$)
Proteini (s)	8,21 ($p < 0,01$)
Proteini (p)	6,97 ($p < 0,01$)
Proteini p/s	0,08 ($p > 0,1$)

Legenda: (s)= serum, (p)= pleuralni izljev

Prema prikazanim rezultatima, između bolesnika s malignim i nemalignim pleuralnim izljevom statistički se značajno razlikuju raspodjele izmjerenih vrijednosti za proteine u serumu i pleuralnom punktatu ($p < 0,01$), dok je razlika između raspodjela vrijednosti LDHA na granici statističke značajnosti ($0,01 < p < 0,05$).

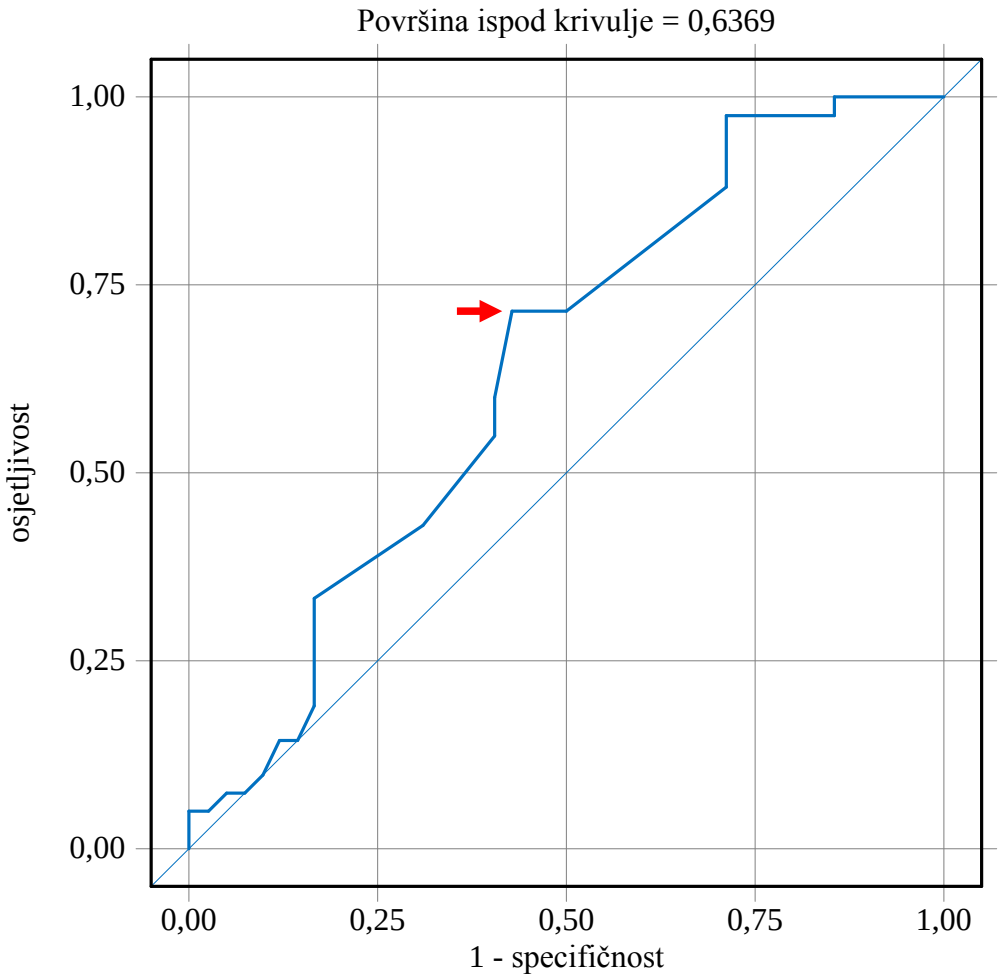


Slika 5.26. Koncentracija proteina u serumu - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Točka razgraničenja (*engl. cutoff*) je na ROC krivulji označena crvenom strelicom s koordinatama (osjetljivost 0,8333; specifičnost 0,5476) i odgovara koncentraciji proteina u serumu od 71,19 g/l. Površina ispod krivulje (0,6514) označava točnost u predikciji malignih pleuralnih izljeva za ovu biokemijsku karakteristiku.

Tablica 5.20. Koncentracija proteina u serumu u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

Proteini (s)	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,8333	0,6864 - 0,9303
Specifičnost	0,5476	0,3867 - 0,7015
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6481	0,5062 - 0,7732
Negativna prediktivna vrijednost	0,7667	0,5772 - 0,9007
Točnost	0,6904	0,5365 - 0,8159

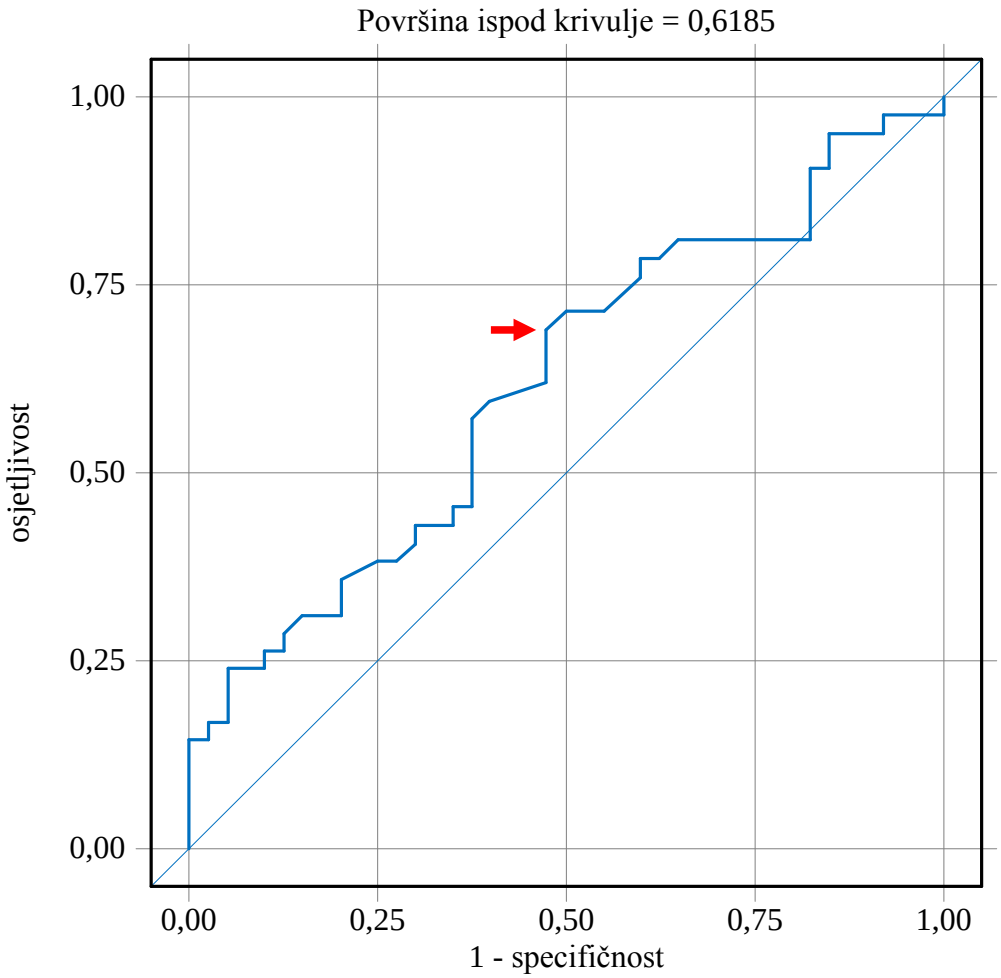


Slika 5.27. Koncentracija proteina u pleuralnom punktatu - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Točka razgraničenja je na ROC krivulji označena crvenom strelicom s koordinatama (osjetljivost 0,7143, specifičnost 0,5714) i odgovara koncentraciji proteina punktatu od 44,00 g/l. Površina ispod krivulje (0,6369) označava točnost predikcije malignih pleuralnih izljeva za ovu biokemijsku karakteristiku.

Tablica 5.21. Koncentracija proteina u punktatu u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

Proteini (p)	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,7143	0,5542 - 0,8509
Specifičnost	0,5714	0,4096 - 0,7228
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6250	0,4735 - 0,7605
Negativna prediktivna vrijednost	0,6667	0,4903 - 0,8144
Točnost	0,6439	0,4819 - 0,7869



Slika 5.28. Koncentracija LDHA u pleuralnom punktatu - krivulja osjetljivosti (ROC krivulja)

Točka razgraničenja je na ROC krivulji označena crvenom strelicom s koordinatama (osjetljivost 0,6905, specifičnost 0,5250) i odgovara koncentraciji LDHA u pleuralnom punktatu od 0,60 ng/ml. Površina ispod krivulje (0,6185) označava točnost u predikciji malignih pleuralnih izljeva za ovu biokemijsku karakteristiku.

Tablica 5.22. Koncentracija LDHA u pleuralnom punktatu u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

LDHA	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,6905	0,5291 - 0,8238
Specifičnost	0,5250	0,3613 - 0,6849
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,6042	0,4527 - 0,7423
Negativna prediktivna vrijednost	0,6176	0,4356 - 0,7783
Točnost	0,6578	0,4452 - 0,7543

Koncentracija proteina u serumu (u komparaciji s biokemijskim parametrima: proteini u punktatu i LDHA u punktatu) ima najvišu pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost. Prema izračunatoj vrijednosti točke razgraničenja (71,19 g/l) za 35 bolesnika može se predvidjeti malignost pleuralnog izljeva, a za njih 23 njegovu nemalignost, dok će lažno negativno klasificiranih bolesnika biti 7 i lažno pozitivno klasificiranih bolesnika 19. Površina ispod krivulje je i na donjoj granici raspona pouzdanosti veća od 0,5, što se standardno uzima kao mjera statističke značajnosti.

5.6. Integralna dijagnostika u predikciji malignosti pleuralnog izljeva (UZV, makroskopski i biokemijski parametri)

Integralnom dijagnostikom obuhvaćene su sve dijagnostičke značajke (pokazatelji) koje su se pokazale relevantnima (statistički značajnima) pri pojedinačnoj predikciji malignosti pleuralnog izljeva (poglavlja 5.2., 5.3. i 5.5.). Višestrukom regresijskom analizom izvršili smo predikciju zavisne varijable (malignost pleuralnog izljeva) iz nezavisnih pokazatelja (prediktora). Pritom svi pokazatelji nisu imali jednaku vrijednost pri predikciji, a pojedinačni pokazatelji su tijekom analize izgubiti značajnost.

Logističkom regresijom određen je najbolji odgovarajući matematički model za predikciju dihotomnog ishoda (malignosti pleuralnog izljeva). Primijenjena je metoda koračanja unazad (*engl. backward*): na početku selektiranja varijabli u model su uključeni svi dijagnostički pokazatelji, a u daljnjem tijeku algoritma onaj pokazatelj koji ima najmanji koeficijent parcijalne korelacije s kriterijskom varijablom isključen je iz modela.

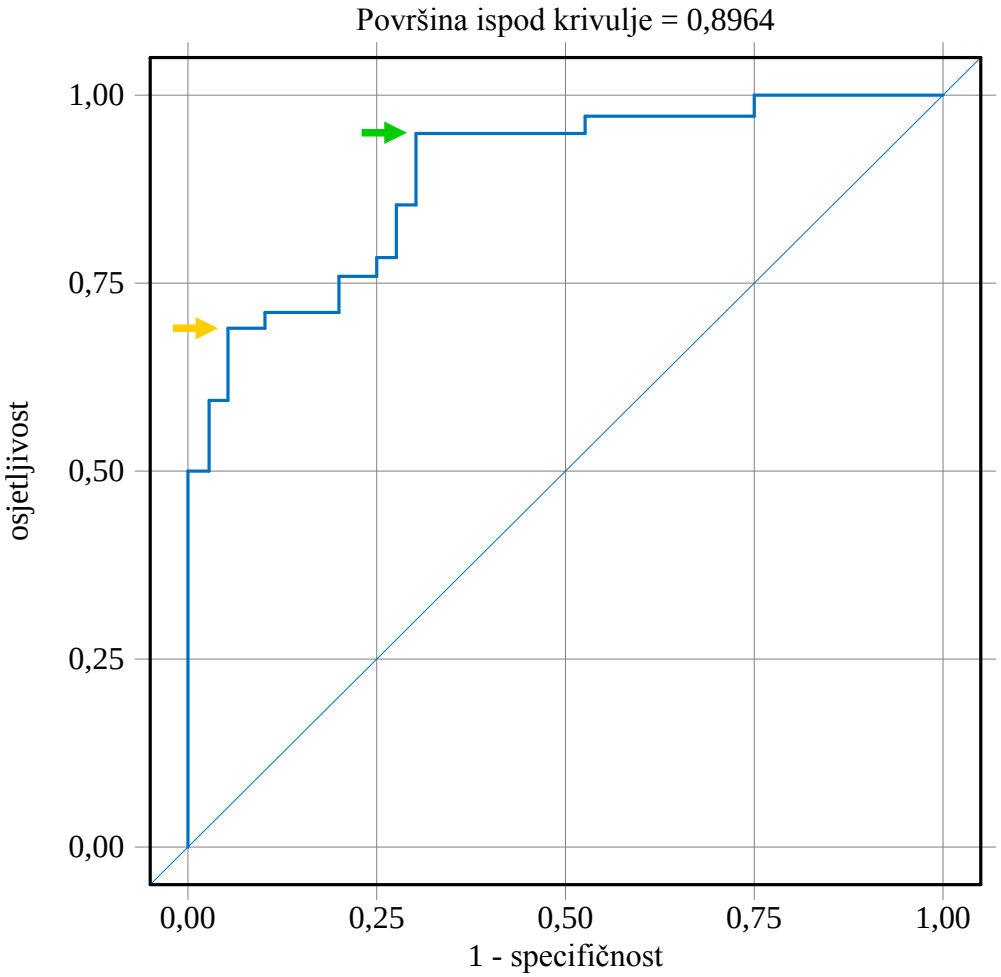
Nezavisni pokazatelji, uključeni na početku procesa selektiranja varijabli (poredani prema statističkoj značajnosti) su sljedeći:

1. *nodularnost* 0,7381
2. neseptiranost 0,6786
3. *zadebljanje* 0,6667
4. *hemoragičnost* 0,6548
5. *proteini (s)* 0,6514
6. *proteini (p)* 0,6369
7. *heteroehogenost* 0,6190
8. *LDHA (p)* 0,6185

Logističkom regresijom nađeno je da najbolji matematički model za predikciju malignosti pleuralnog izljeva obuhvaća tri nezavisna pokazatelja, koji su navedeni u tablici 5.23.

Tablica 5.23. Rezultati logističke regresije - procjene koeficijenata maksimalne podudarnost i omjera izgleda za relevantne parametre (p <0,05)

Parametar	Koeficijent maksimalne podudarnosti	Vjerojatnost	Omjer izgleda
nodularnost	-1,3441	0,0002	14,71
neseptiranost	-0,9121	0,0168	6,21
proteni (s)	-0,1068	0,0154	1,11



Slika 5.29. Krivulja osjetljivosti (ROC krivulja) za kombinaciju dijagnostičkih parametara

Žutom strelicom označena je točka na krivulji s visokom točnošću i vrlo visokom specifičnošću, a zelenom strelicom točka na krivulji s visokom specifičnoću i vrlo visokom točnošću. Površina ispod krivulje (0,8964) označava točnost u predikciji malignih pleuralnih izljeva za kombinaciju ovih dijagnostičkih parametara.

Tablica 5.24. Kombinacija dijagnostičkih parametara uz logističku regresiju u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

	Vrijednost	Raspon pouzdanosti (95 %)
Osjetljivost	0,8158	0,6567 - 0,9226
Specifičnost	0,7609	0,6123 - 0,8741
Pozitivna prediktivna vrijednost	0,7381	0,5796 - 0,8614
Negativna prediktivna vrijednost	0,8333	0,6864 - 0,9303
Točnost	0,7884	0,6345 - 0,8984

Tablica 5.25. Dijagnostička vrijednost ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara u predikciji malignosti pleuralnog izljeva

Parametar	Osjetljivost (%)	Specifičnost (%)	PPV (%)	NPV (%)	Točnost (%)
nodularnost	76,19	71,43	72,73	75,00	73,81
proteini (s)	83,33	54,76	64,81	76,67	69,04
neseptiranost	90,48	45,24	62,30	82,61	67,86
zadebljanje	73,81	59,52	64,58	69,44	66,67
LDHA (p)	69,05	52,50	60,42	61,76	65,78
hemoragičnost	57,14	73,81	68,57	63,27	65,48
proteini (p)	71,43	57,14	62,50	66,67	64,39
heteroehogenost	71,43	52,38	60,00	64,71	61,90
kombinacija (UZV+ makroskopski parametri)*	78,57 - 90,48	71,43 - 83,33	73,33 - 84,44	76,92 - 89,74	75,00 - 86,90
kombinacija (UZV+makroskopski+ biokemijski parametri)	81,58	76,09	73,81	83,33	63,45 - 89,84

* Za kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih parametara, zbog određenog broja bolesnika s nedefiniranim statusom (N = 10), vrijednosti osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti te točnosti unutar su navedenog raspona.

Tablica 5.26. Rezultat predikcije malignosti pleuralnog izljeva prema kriterijima

	1. kriterij	2. kriterij*	3. kriterij
Stvarno pozitivni	32	33	31
Stvarno negativni	30	30	35
Lažno pozitivni	12	7	7
Lažno negativni	10	4	11
Broj s točnom predikcijom	62	63	66

* Prema 2. kriteriju za 10 bolesnika nije definiran status pleuralnog izljeva.

1. kriterij prikazuje rezultatei predikcije malignosti pleuralnog izljeva prema ultrazvučnim karakteristikama, 2. kriterij prikazuje rezultate predikcije malignosti pleuralnog izljeva

kombiniranjem ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika, a 3. kriterij predstavlja rezultate predikcije malignosti pleuralnog izljeva logističkom regresijom.

Rezultat predikcije malignosti logističkom regresijom je u cjelini najbolji, daje najveći broj bolesnika s točnom predikcijom (N = 66). To je ujedno i najbolja metoda za optimalnu procjenu nemaligne etiologije pleuralnog izljeva (N = 35). Najbolja metoda za optimalnu procjenu maligne etiologije pleuralnog izljeva je kombiniranje ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (N = 33).

U istoj tablici vidljivo je da je prema 2. kriteriju 10 bolesnika bez definiranog statusa malignosti pleuralnog izljeva. Oni pripadaju „sivoj zoni“ procjene s približno jednakim šansama malignosti/nemalignosti. Zbog toga je izvršena analiza: postiže li se bolja dijagnostička predikcija uvođenjem takve „sive zone“ (s rasponom razgraničenja koji je simetrično postavljen oko središnje vrijednosti 0,5). Rezultati analize prikazani su u tablici 5.27.

Tablica 5.27. Logistička regresija - usporedba prediktivnih frekvencija za pojedine raspone točke razgraničenja

	Točka razgraničenja				
	raspon 0,30 - 0,70	raspon 0,35 - 0,65	raspon 0,40 - 0,60	raspon 0,45 - 0,55	vrijednost 0,50
Stvarno pozitivni	27	28	30	31	31
Stvarno negativni	26	28	32	33	35
Lažno pozitivni	16	14	10	9	7
Lažno negativni	15	14	12	11	11
Točna predikcija	53	56	62	64	66

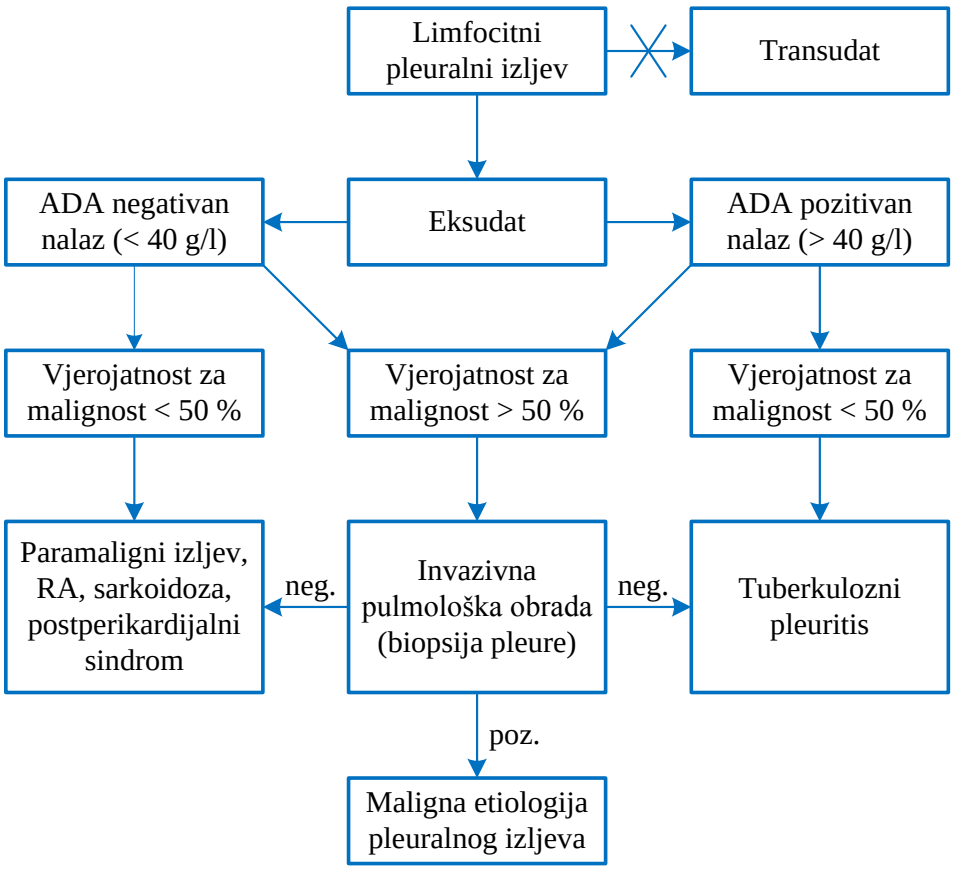
Pozitivna predikcija je za one s vjerojatnošću većom od gornje granice, a negativna predikcija je za one s vrijednošću manjom od donje granice.
Kao što se može vidjeti, razgraničenje oko točke s vjerojatnošću od 0,5 daje najveći broj bolesnika s točnom predikcijom, zbog poboljšane predikcije nemalignih pleuralnih izljeva.

5.7. Algoritam dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve

Prije korištenja Algoritma dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve nejasne etiologije (slika 5.30.) potrebno je:

- odrediti vrijednost ADA u pleuralnom izljevu;
- procijeniti vjerojatnost za malignu etiologiju pleuralnog izljeva.

Bolesnici koji imaju tipičnu kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (tablice 5.13. i 5.15.) pokazuju vjerojatnost za malignu, odnosno nemalignu etiologiju pleuralnog izljeva >50 %. U slučaju da bolesnik nema tipičnu kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika, za procjenu vjerojatnosti maligne etiologije pleuralnog izljeva koristi se metoda logističke regresije tri parametra (nodularnost pleure, odsutnost fibrina u pleuralnom izljevu, koncentracija proteina u serumu). Vjerojatnost maligne etiologije pleuralnog izljeva svrstava se u dvije kategorije >50 % ili <50 %.



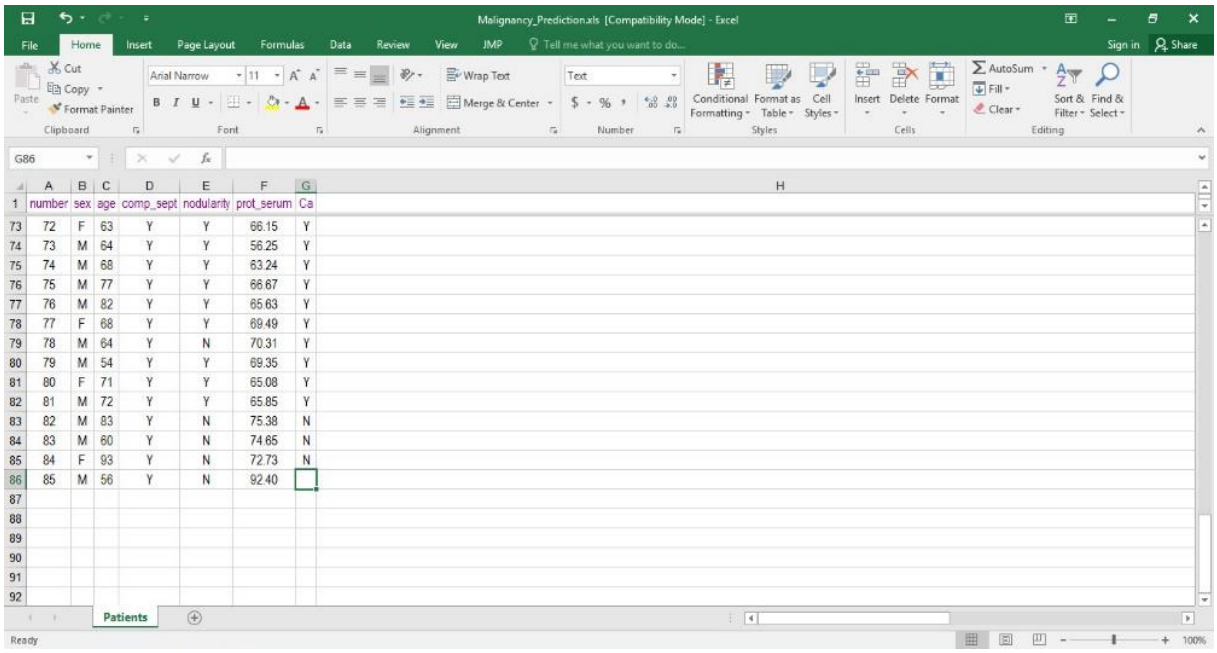
Slika 5.30. Agoritam dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve nejasne etiologije u regijama s niskom i umjerenom incidencijom tuberkuloze

5.7.1. Upute za preuzimanje aplikacije i logističku regresiju zadanih varijabli

U Excel tablicu s postojećim podacima iz doktorske disertacije potrebno je upisati dodatno rezultate dva ultrazvučna i jednog biokemijskog parametra za bolesnika s novonastalim limfocitnim pleuralnim izljevom nejasne etiologije:

a) nodularnost parijetalne/visceralne pleure (DA/NE);
b) odsutnost fibrina/neseptiranost (DA/NE);
c) koncentracija proteina u serumu (g/l).

Za upis podataka koristi se tablični kalkulator (primjerice Microsoft Excel ili LibreOffice Calc), a za njihovu obradu odgovarajući statistički paket (SAS Studio). Tablica u odgovarajućem formatu (xls) sadrži podatke o bolesnicima iz ovog istraživanja te podatke o bolesniku za kojeg se želi procijeniti malignost pleuralnog izljeva. U prvom redu tablice navedene su oznake pojedinih veličina (slika 5.31.).

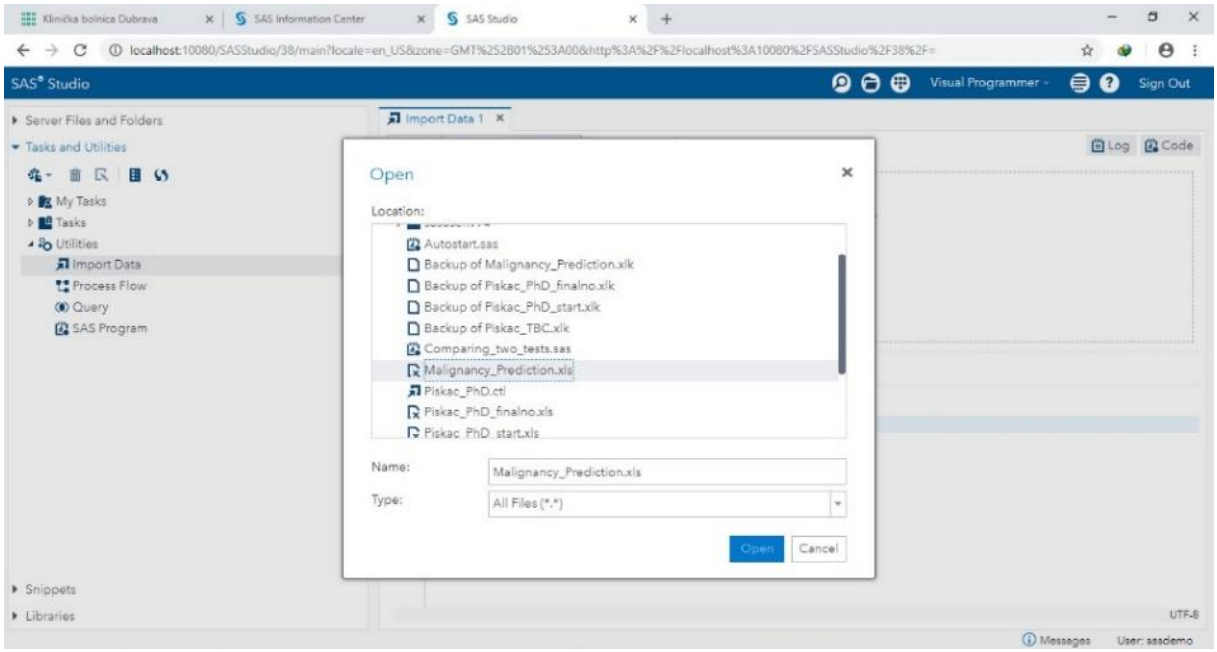


	A	B	C	D	E	F	G
1	number	sex	age	comp_sept	nodularity	prot_serum	Ca
73	72	F	63	Y	Y	66.15	Y
74	73	M	64	Y	Y	56.25	Y
75	74	M	68	Y	Y	63.24	Y
76	75	M	77	Y	Y	66.67	Y
77	76	M	82	Y	Y	65.63	Y
78	77	F	68	Y	Y	69.49	Y
79	78	M	64	Y	N	70.31	Y
80	79	M	54	Y	Y	69.35	Y
81	80	F	71	Y	Y	65.08	Y
82	81	M	72	Y	Y	65.85	Y
83	82	M	83	Y	N	75.38	N
84	83	M	60	Y	N	74.65	N
85	84	F	93	Y	N	72.73	N
86	85	M	56	Y	N	92.40	

Slika 5.31. Prikaz Exel tablice (*Malignancy_Prediction.xls*) s podacima o bolesnicima iz ovog ispitivanja te podaci bolesnika za kojega želimo procijeniti malignost pleuralnog izljeva

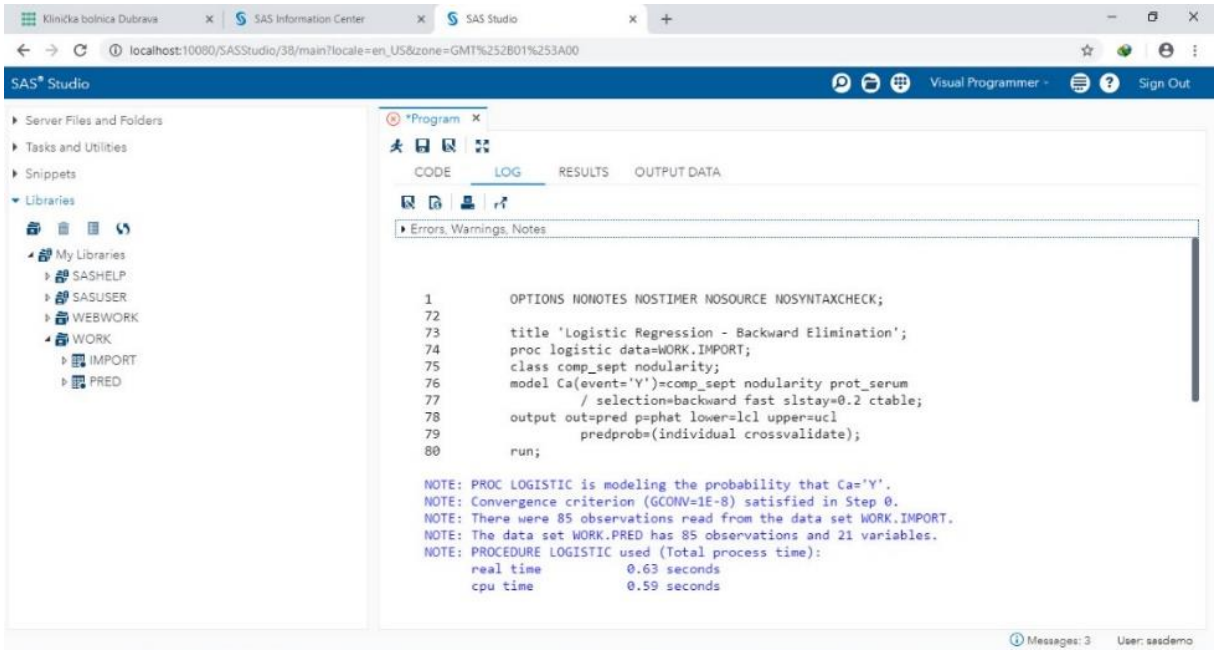
Primjer pokazuje da se radi o muškarcu starosti 56 godina koji ima negativan nalaz za nodularnost pleure (N) i pozitivan nalaz za neseptiranost pleuralnog izljeva (Y) te koncentraciju proteina u serumu od 92,40 g/l.

Preuzimanje statističkog paketa (Start SAS Studio) provodi se prema naputku proizvođača. U programu se prvo izvrši učitavanje Excel tablice *Malignancy_Prediction.xls* (slika 5.32.)



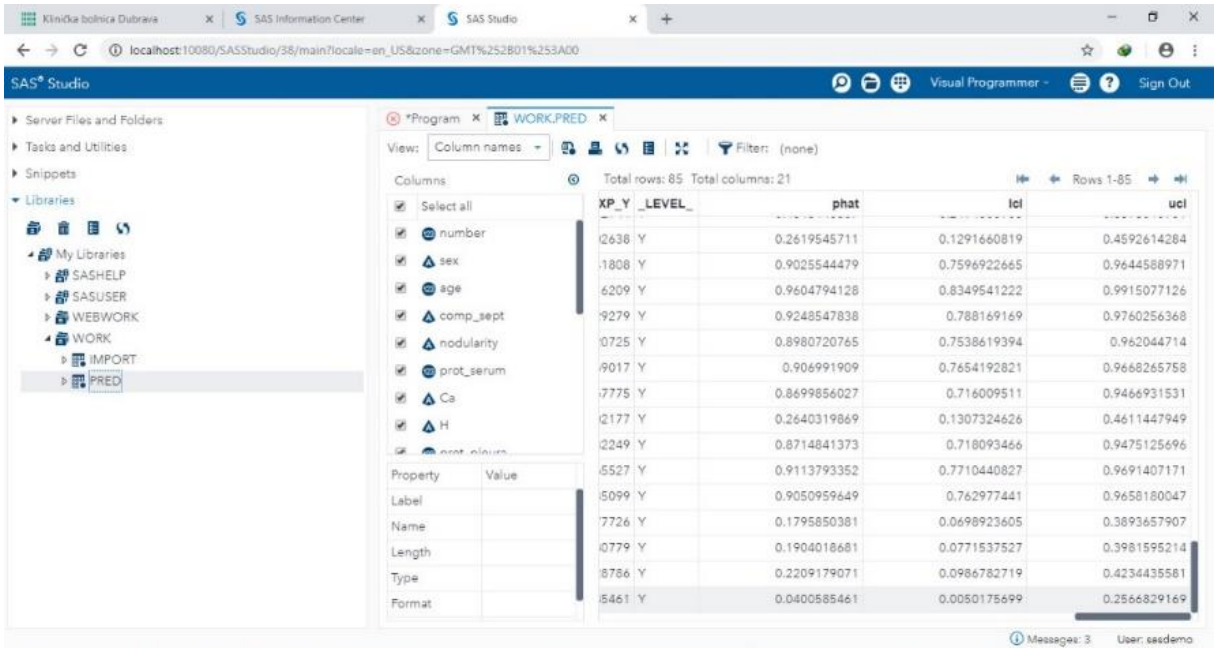
Slika 5.32. Učitavanje tablice *Malignancy_Prediction.xls* u programu SAS Studio

Statistički program za logističku regresiju s tri ulazna parametra: nodularnost, neseptiranost, proteini (s) iz tablice podataka WORK.IMPORT prikazan je na slici 5.33.



Slika 5.33. Statistički program za logističku regresiju

Postoji 85 ulaznih podataka, a rezultat je sadržan u varijablama *phat* (vjerojatnost malignosti), *lcl* (donja granica raspona pouzdanosti) i *ucl* (gornja granica raspona pouzdanosti) tablice PRED.WORK.



Slika 5.34. Segment rezultata u tablici PRED.WORK

Za bolesnika čiji su podaci upisani u tablicu *Malignancy_Prediction.xl*s nalazi se da izračunata vjerojatnost malignosti pleuralnog punktata iznosi 0,040 s rasponom pouzdanosti 0,005 - 0,257. Prema tome, može se zaključiti da je procijenjena vjerojatnost malignosti pleuralnog izljeva za ovog bolesnika značajno manja od 50 %. Navedeni rezultat koristi se u Algoritmu dijagnostičkih postupaka.

6. RASPRAVA

Razlikovanje malignih i nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva unatoč brojnim radovima i napretku na ovom području medicine još uvijek predstavlja značajan dijagnostički problem. Dva najčešća uzroka limfocitnih pleuralnih izljeva su maligne bolesti i tuberkuloza. Temeljni kriterij za dijagnozu malignog pleuralnog izljeva je dokaz malignih stanica u citološkom nalazu pleuralnog izljeva ili histološkom uzorku bioptata pleure.

Poznato je da se višestrukom torakocentezom maligne stanice mogu dokazati tek u 62 % bolesnika (36) te da je kod značajnog broja bolesnika potrebna daljnja invazivna dijagnostička obrada kao što su medicinska torakoskopija ili VATS. Nameće se nekoliko važnih kliničkih pitanja:

Koji bolesnici s negativnim citološkim nalazom na maligne stanice zahtijevaju daljnju invazivnu pulmološku dijagnostiku?

Postoje li određeni ultrazvučni, biokemijski ili drugi pokazatelji koji će s visokom vjerojatnošću upućivati na malignu etiologiju limfocitnog pleuralnog izljeva, odnosno možemo li u skupini citološki negativnih limfocitnih pleuralnih izljeva prepoznati bolesnike s nemalignim pleuralnim izljevom?

Iz navedenog razloga postavljeno je nekoliko općih i specifičnih ciljeva ove doktorske disertacije koji su ranije navedeni. Kako bismo postigli zadane ciljeve, analizirane su ultrazvučne, biokemijske i makroskopske karakteristike limfocitnih pleuralnih izljeva 84 bolesnika. Kod 42 bolesnika dokazan je maligni, a u preostalih 50 % nemaligni pleuralni izljev. Maligni pleuralni izljev kao posljedica metastaze tumora pluća dokazan je kod 17 bolesnika (40,47 %) pri čemu je 88 % bolesnika imalo adenokarcinom pluća. U skupini nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva tuberkulozni pleuritis je dokazan kod 29 bolesnika (69 %), a potom prema učestalosti slijedi pleuralni izljev kao posljedica perikardiotomije i Dresslerov sindrom kod 8 bolesnika (19 %) (slike 5.1. i 5.2.).

U dijagnostičkom postupku pleuralnih izljeva nejasne etiologije koristimo nekoliko slikovnih metoda. MSCT toraksa je neizostavna dijagnostička metoda kod sumnje na maligni pleuralni

izljev zbog mogućnosti detaljne analize plućnog parenhima, pridružene medijastinalne limfadenopatije kao i struktura torakalnog zida. Osjetljivost ove dijagnostičke metode za razlikovanje malignih od benignih pleuralnih izljeva iznosi 72 % i specifičnost 83 % (73). PET/CT scan zbog ograničene specifičnosti te činjenice kako i upalna zbivanja na pleuri mogu dati pozitivan nalaz nije metoda izbora (senzitivnost 81 %, specifičnost 74 %) (86, 87).

Dijagnostička metoda koja se također koristi za razlikovanje pleuralnih izljeva maligne i nemaligne etiologije je ultrazvuk prsnog koša. Ultrazvuk u odnosu na MSCT toraksa ima brojne prednosti. Jednostavan je za primjenu i dostupan. Postoji mogućnost ponavljanja pretrage bez opasnosti od ionizirajućeg zračenja (76). Ultrazvuk prsnog koša je metoda izbora za lokalizaciju i kvantificiranje pleuralnog izljeva, omogućava praćenje punkcijske i/ili bioptičke igle u stvarnom vremenu čime značajno povećava kvalitetu dobivenog uzorka i uspješnost pretrage (78). Također se koristi u procjeni etiologije pleuralnog izljeva.

Quereshi i suradnici uspoređuju uspješnost MSCT-a toraksa i ultrazvuka prsnog koša u razlikovanju malignih i nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva (70). Ultrazvuk prsnog koša je pokazao superiornost u odnosu na MSCT toraksa u prikazu zadebljanja visceralne i dijafragmalne pleure koje su u pravilu češće zahvaćene malignim procesom u odnosu na parijetalnu pleuru (81). Za razlikovanje benignih od pleuralnih izljeva maligne etiologije ukupna osjetljivost torakalnog ultrazvuka je 79 %, specifičnost 100 % (70). Ista skupina autora navodi kako su ultrazvučni nalazi: nodularnost i/ili zadebljanje parijetalne pleure >10 mm, nodularnost i/ili zadebljanje dijafragmalne pleure >7 mm, zadebljanje i/ili nodularnost visceralne pleure, prediktori maligne etiologije pleuralnog izljeva.

Bugalho i suradnici (68) također analiziraju pojedine ultrazvučne karakteristike koji mogu biti predskazatelji maligne etiologije nedijagnosticiranog pleuralnog izljeva. Prisutnost jetrenih metastaza i zahvaćenost struktura torakalnog zida pokazuju specifičnost od 100 %, ali vrlo nisku osjetljivost (prisutnost jetrenih metastaza ima osjetljivost od 6,1 %, a zahvaćenost struktura torakalnog zida 3 %). Ukupna osjetljivost torakalnog ultrazvuka za maligne pleuralne izljeve iznosi 80,3 %, specifičnost 83,6 %, PPV 82,8 % , NPV 81,2 %. Za razliku od Qureshia i suradnika ova skupina autora navodi manju specifičnost torakalnog ultrazvuka za maligne pleuralne izljeve. Nodularno zadebljanje pleure koje se smatralo patognomoničnim za maligne pleuralne izljeve dokazano je kod 6/67 bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom (9 %). Kod svih 6 bolesnika je dijagnosticiran specifični/tuberkulozni pleuritis. Specifičnost zadebljanja

pleure >10 mm kao ultrazvučne karakteristike malignog pleuralnog izljeva također je smanjena s 95 % (Qureshi i suradnici) na 86 % (Bughalo i suradnici), prvenstveno zbog većeg broja tuberkuloznih pleuritisa i pneumonija u skupini nemalignih pleuralnih izljeva. Autori su zaključili kako zadebljanje parijetalne/dijafragmalne pleure >10 mm predstavlja povećan rizik za malignost premda logističkom regresijom nije dokazana statistička značajnost (p =0,065). Također ističu kako nodularnost pleure nije patognomoničan znak za malignost pleuralnog izljeva kako je ranije opisano u rezultatima Qureshia i suradnika, ali metodom logističke regresije ultrazvučnih karakteristika (heterogeno ehogeni pleuralni izljev, znak vrtloženja, odsutnost fibrina, nodularnost pleure, zadebljanje pleure >10 mm, odsutnost zračnog bronhograma perifernog plućnog infiltrata) u predikciji maligne etiologije pleuralnog izljeva nodularnost pleure je jedini relevantni pokazatelj malignosti OR 5,351, 95 % CI 0,899-31,848 (p <0,001).

U našoj promatranoj skupini malignih i nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva izvršena je bivarijatna statistička analiza pojedinih ultrazvučnih karakteristika pleuralnog izljeva: kompleksni septirani, heterogeno ehogeni, homogeno ehogeni, anehogeni pleuralni izljev i pleuralne adhezije. Također je izvršena bivarijatna statistička analiza ultrazvučnih karakteristika visceralne i parijetalne pleure, nodularnost i zadebljanje pleure >10 mm. Statistički značajna razlika (p <0,01) između skupine bolesnika s malignim i nemalignim pleuralnim izljevom dobivena je za tri ultrazvučna parametra (kompleksni septirani pleuralni izljev, zadebljanje pleure >10 mm, nodularnost pleure), a za heterogeno ehogeni pleuralni izljev statistički granična značajnost (0,01< p <0,05). Nije potvrđena statistički značajna razlika za ultrazvučne parametre: pleuralne adhezije, anehogeni i homogeno ehogeni pleuralni izljev (p >0,05).

Nodularnost pleure u našem radu opisana je kod 32/42 bolesnika (76,19 %). Prema učestalosti dijafragmalna pleura, potom visceralna dok je najmanje zabilježeno nodularnih zadebljanja kostalne parijetalne pleure. Multiple nodozne promjene parijetalne i visceralne pleure imalo je 22 % bolesnika. Zadebljanje pleure >10 mm opisano je kod 73,80 % bolesnika s malignim pleuralnim izljevom (tablica 5.11.).

Usporedbom osjetljivosti ultrazvučnih parametara u našem rada s podacima iz literature (Bugalho A. i suradnici.) (tablica 5.8.) utvrđeno je kako se svi navedeni ultrazvučni parametri, uključujući i kumulativna osjetljivost za ultrazvučnu dijagnostiku, međusobno statistički

značajno ne razlikuju (p >0,1 ili p >0,5). Nešto niže vrijednosti specifičnosti u našem radu za nodularnost (71,43 %) i zadebljanje pleure (59,52 %) posljedice su značajno većeg broja bolesnika s tuberkuloznim limfocitnim pleuralnim izljevom u kontrolnoj skupini. Ukupni broj tuberkuloznih pleuralnih izljeva u radu Bugalha i suradnika iznosio je 15/67 (22,4 %), a u našoj skupini bolesnika s nemalignim pleuralnim izljevom specifična etiologija pleuralnog izljeva potvrđena je kod 29/42 bolesnika (69 %).

Fibrinska pregradnja relativno je česta pojava unutar pleuralnog izljeva. Najpouzdanije se otkriva ultrazvučnim pregledom prsnog koša, a može biti različitog intenziteta, od samo nekoliko fibrinskih niti, lociranih najčešće supradijafragmalno, do velikih flotirajućih niti ili septa (67). Učestalost fibrinske pregradnje unutar malignih pleuralnih izljeva kreće se ovisno o autorima od 4 do 32 % (68-70).

U našim rezultatima učestalost fibrinske pregradnje malignog pleuralnog izljeva iznosila je 9,52 % pri čemu treba napomenuti da je nalaz fibrinske pregradnje izdvojen od pleuralnih adhezija. (slika 1.1.). Chen i suradnici (69) analizirali su maligne i specifične/tuberkulozne limfocitne pleuralne izljeve. Fibrinsku pregradnju zabilježili su kod 47 % specifičnih i 4 % malignih pleuralnih izljeva i zaključili kako je fibrinska pregradnja limfocitnih pleuralnih izljeva prediktor njegove specifične etiologije u regijama s visokom incidencijom tuberkuloze (osjetljivost 47 %, specifičnost 96 %, PPV 94 %, NPV 59 %).

Incidencija tuberkuloze u Republici Hrvatskoj je 10,6/100 000 stanovnika. Prema navedenim rezultatima Republika Hrvatska pripada u regije s umjerenom incidencijom tuberkuloze. U našoj ispitivanoj skupini nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva specifični pleuritis je potvrđen kod 29 bolesnika (69,04 %) dok su u 30,96 % slučajeva pleuralni izljevi bili posljedica RA, sarkoidoze i stanja nakon perikardiotomije (slika 5.2.). U komparaciji s rezultatima Chena i suradnika (24) nalaz fibrinske pregradnje limfocitnih pleuralnih izljeva kao prediktora njegove nemaligne etiologije u našem radu pokazuje osjetljivost 45,24 % i specifičnost 90,48 %. Nešto niže vrijednosti osjetljivosti i specifičnosti testa u našoj ispitivanoj skupini posljedica su nemalignih limfocitnih, ali nespecifičnih pleuralnih izljeva, koji su pokazali manji postotak fibrinske pregradnje (23,07 %), za razliku od tuberkuloznog pleuritisa (55,17 %).

Skupina nemalignih pleuralnih izljeva u rezultatima Bugalha i suradnika (68), kako je ranije navedeno, nije selekcionirana, što znači da su u istu skupinu uključeni pleuralni izljevi

biokemijskih karakteristika transudata i eksudata. Učestalost fibrinske pregradnje nemalignih pleuralnih izljeva pokazuje statistički značajnu razliku u odnosu na maligne pleuralne izljeve (p = 0,006), uglavnom za parapneumonične i tuberkulozne pleuralne izljeve. Ista skupina autora navodi kako odsutnost fibrinske pregradnje za maligne pleuralne izljeve ima osjetljivost 92,4 %, specifičnost 25,4 %, PPV 54,9 %, NPV 77,3 %. Ipak koristeći logističku regresijsku analizu ista skupina autora nije potvrdila statističku značajnost odsutnosti fibrinske pregradnje unutar pleuralnog izljeva kao prediktora njegove maligne etiologije (p=0,585).

U našoj skupini bolesnika odsutnost fibrinske pregradnje kao prediktora maligne etiologije limfocitnog pleuralnog izljeva ima osjetljivost od 90,48 %, specifičnost od 45,24 % (PPV 62,30 %, NPV 82,61 %).

Ako se, osim ultrazvučnih karakteristika pleuralnog izljeva, analizira istovremeno i njegov makroskopski izgled, rezultati se značajno mijenjaju. Navedeni rezultati ne mogu se usporediti s rezultatima prethodnih studija, jer do sada nisu provedene. Integralna statistička analiza ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika pleuralnih izljeva prikazana je u poglavlju 5.4.1. i 5.4.2.

U ovom radu određeni su dijagnostički parametri (osjetljivost, specifičnost, točnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost) za one kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika s osjetljivošću većom od osjetljivosti dijagnostički najbolje pojedinačne karakteristike - nodularnosti (osjetljivost 76,19 %, točnost 75,00 %). Izdvojeno je nekoliko tipičnih kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika za predikciju nemalignog pleuralnog izljeva (NPV ≥80 %, točnost 88.24 %). U tablici 5.13. navedene su sljedeće kombinacije: 1) nehemoragičan (serozni bistri ili zamućeni) i fibrinom pregrađen pleuralni izljev, 2) fibrinom pregrađen pleuralni izljev bez nodularnosti pleure, 3) fibrinom pregrađen pleuralni izljev bez zadebljanja pleure >10 mm. Kombinacija fibrinom pregrađenog i seroznog (bistrog ili zamućenog) pleuralnog izljeva ima negativnu prediktivnu vrijednost 93,75 % (tablica 5.12.). Od 16 takvih nalaza samo 1 pripada skupini malignih pleuralnih izljeva (tablica 5.13.), a zabilježen je u bolesnika s NHL, što se može potvrditi citološkim nalazom već nakon prve torakocenteze. Proizlazi da je nalaz fibrinom pregrađenoga, nehemoragičnog limfocitnog pleuralnog izljeva dominantan prediktor njegove nemaligne etiologije, čime je dosegnut jedan od specifičnih ciljeva ove doktorske disertacije. Navedeni rezultati su u skladu s našom ranijom retrospektivnom studijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika malignih pleuralnih izljeva (71).

Prema podacima iz tablice 5.13. može se zaključiti da se ciljanim odabirom bolesnika prema kombinacijama, koje su tipične za nemaligne pleuralne izljeve, može poboljšati dijagnostička uspješnost: broj bolesnika s pogrešnom predikcijom nemalignosti pleuralnog izljeva se smanjuje (10 na 4), a točnost predikcije se povećava sa 75,00 % (nodularnost pleure) na 88,24 % (kumulativni rezultat kombiniranjem ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika). Ako bolesnik ima tipičnu kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika za nemaligne pleuralne izljeve vjerojatnost za njegovu nemalignu etiologiju je >80 %.

Na identičan način određeni su dijagnostički parametri (osjetljivost, specifičnost, točnost, pozitivna i negativna prediktivna vrijednost) za one kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika sa specifičnošću većom od najbolje pojedinačne karakteristike - nodularnosti (specifičnost 71,43 %, točnost 72,73 %). U tablici 5.15. izdvojeno je nekoliko tipičnih kombinacija makroskopskih i ultrazvučnih karakteristika za predikciju malignog pleuralnog izljeva (PPV ≥ 80 %, točnost 82,50 %), a to su: 1) hemoragičan/sangivnolentni pleuralni izljev i nodularnost pleure, 2) hemoragičan/sangivnolentni pleuralni izljev i zadebljanje pleure >10 mm, 3) nodularnost pleure i odsutnost fibrina u pleuralnom izljevu, 4) heterogeno ehogeni, makroskopski hemoragičan/sangvinolentni pleuralni izljev.
Prema podacima iz tablice 5.15. može se zaključiti da se ciljanim probirom bolesnika prema kombinacijama, koje su tipične za maligni pleuralni izljev, može poboljšati dijagnostička uspješnost: broj bolesnika s pogrešnom predikcijom malignosti pleuralnog izljeva se smanjuje (12 na 10), a točnost predikcije malignosti pleuralnog izljeva je povećana sa 72,73 % (nodularnost pleure) na 82,50 % (kumulativni rezultat kombiniranjem ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika), čime je ispunjen jedan od općih ciljeva ove doktorske disertacije. Ako bolesnik ima tipičnu kombinaciju ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika za maligne pleuralne izljeve vjerojatnost za njegovu malignu etiologiju je >80 %.

U rezultatima doktorske disertacije prikazane su vrijednosti biokemijskih parametara kod bolesnika s malignim i nemalignim pleuralnim izljevom (tablice 5.17. i 5.18.). S obzirom na to da vrijednosti pH i glukoze u pleuralnom izljevu nisu značajnije odstupale od referentnih vrijednosti podaci nisu uvršteni u statističku analizu podataka.

Kako bi se utvrdila razlika između vrijednosti biokemijskih parametara skupine bolesnika s malignim i nemalignim pleuralnim izljevom, provedena je analiza varijance (ANOVA) prikazana u tablici 5.19. U procjeni malignosti pleuralnog izljeva statistička značajnost

dokazana je za tri biokemijska parametra, za proteine u serumu i pleuralnom izljevu ($p < 0,01$) i LDHA u pleuralnom izljevu ($0,01 < p < 0,05$). Koncentracija proteina u serumu (u komparaciji s biokemijskim parametrima: proteini u punktatu i LDHA u punktatu) ima najvišu pozitivnu i negativnu prediktivnu vrijednost (tablica 5.20.). Točka razgraničenja je na ROC krivulji (slika 5.16.) te iznosi 71,19 g/l (osjetljivost 83,33 %, specifičnost 54,76 %, PPV 64,81 %, NPV 76,67 %).

Vrijednost D dimera je iznad referentnih vrijednosti u skupini malignih i nemalignih pleuralnih izljeva i ne pokazuje statističku značajnost u usporedbi s nalazom LDHA u pleuralnom izljevu. Vrijednost LDHA analizom varijance ANOVA pokazala je statistički graničnu značajnost u predikaciji malignih pleuralnih izljeva bez značajnije povezanosti s pojedinim ultrazvučnim karakteristikama. Točka razgraničenja na ROC krivulji (slika 5.18.) odgovara koncentraciji LDHA u pleuralnom punktatu 0,60 ng/ml (osjetljivost 69 %, specifičnost 52,50 %, PPV 60,42 %, NPV 61,76 %).

Za skupinu bolesnika čije ultrazvučne i makroskopske karakteristike pleuralnog izljeva nisu imale tipičnu sliku maligne ili nemaligne etiologije (što je u ovom istraživanju iznosilo 10 od 84 bolesnika), provedena je integralna dijagnostika (logistička regresija) ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara koji su pokazali statističku značajnost u predikciji malignosti pleuralnog izljeva.

Izdvojena su tri parametra: nodularnost, odsutnost fibrina i koncentracija proteina u serumu (tablica 5.23.). Kombinacija dijagnostičkih parametara uz logističku regresiju u predikciji malignosti daje najbolje rezultate osjetljivost od 81,58 %, specifičnost od 76,09 %., PPV 73,81 %, NPV 83,33 %, točnost 89,64 % (tablica 5.24.).

Dijagnostička vrijednost ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara u predikciji malignosti pleuralnog izljeva sažeto je prikazana u tablici 5.25. Također je izvršena usporedba rezultata u predviđanju malignosti pleuralnog izljeva prema nekoliko kriterija: 1) ultrazvučni parametar koji je pokazao najbolju predikciju malignosti - nodularnost pleure, 2) kombinacija ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su pokazale poboljšanje u predikciji malignosti pleuralnog izljeva, 3) logistička regresija relevantnih ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara.

Rezultat predikcije malignosti logističkom regresijom je u cjelini najbolji, daje najveći broj bolesnika s točnom predikcijom (n =66) (tablica 5.26.). To je ujedno i najbolja metoda za optimalnu procjenu nemaligne etiologije pleuralnog izljeva (n =35). Najbolja metoda za optimalnu procjenu maligne etiologije pleuralnog izljeva je kombiniranje ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (n =33).

Temeljem rezultata doktorske disertacije može se dati konačan prijedlog za poboljšanje dijagnostičke uspješnosti ultrazvuka u razlikovanju limfocitnih pleuralnih izljeva maligne od onih nemaligne etiologije.

U slučaju limfocitnog pleuralnog izljeva nejasne etiologije predlaže se slijediti upute Algoritama dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve (slika 5.30.), uz napomenu da je kreiran za regije s niskom i umjerenom incidencijom tuberkuloze.

Prije korištenja Algoritama dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve nejasne etiologije potrebno je:

1. Odrediti vrijednost ADA u pleuralnom izljevu.
2. Procijeniti vjerojatnost za malignu etiologiju pleuralnog izljeva na temelju tipične kombinacije ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (tablice 5.12. i 5.15.) ili korištenjem metode logističke regresije za parametre: nodularnost pleure, odsutnost fibrina u pleuralnom izljevu, proteini u serumu. Vjerojatnost za malignu etiologiju pleuralnog izljeva svrstava se u dvije kategorije >50 % ili <50 %.

Upute za preuzimanje aplikacije u poglavlju Rezultati.

3. Postupiti prema uputama navedenim u Algoritamu dijagnostičkih postupaka za limfocitne pleuralne izljeve (slika 5.30.)

7. ZAKLJUČAK

Rezultati doktorske disertacije potvrdili su zadane opće, a djelomično i specifične ciljeve rada. Statistički značajna razlika ultrazvučnih karakteristika malignih i nemalignih pleuralnih izljeva potvrđena je za ultrazvučne parametre: zadebljanje pleure >10 mm, nodularnost pleure, heterogeno ehogeni i kompleksni septirani ili fibrinom pregrađeni pleuralni izljev. Najbolji rezultati u predikciji maligne etiologije pleuralnog izljeva dobiveni su za nodularnost pleure (osjetljivost 76,19 %, specifičnost 71,43 %, PPV 72,73 %, NPV 75 %, točnost 73,81 %). Usporedbom osjetljivosti ultrazvučnih parametara našeg rada s podacima iz literature (Bugalho i suradnici) utvrđeno je kako se svi ultrazvučni parametri, uključujući i kumulativnu osjetljivost za ultrazvučnu dijagnostiku, međusobno statistički ne razlikuju.

Integralnom statističkom analizom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika dobivene su poboljšane vrijednosti u predikciji malignih i nemalignih pleuralnih izljeva. Ultrazvučna karakteristika koja daje najbolju predikciju nemalignih limfocitnih pleuralnih izljeva je fibrinska pregradnja (točnost 67,86 %). Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su tipične za nemaligne pleuralne izljeve: 1) nehemoragičan (bistri/serozni) i fibrinom pregrađen pleuralni izljev, 2) fibrinom pregrađen pleuralni izljev bez nodularnosti pleure, 3) fibrinom pregrađen pleuralni izljev bez zadebljanja pleure >10 mm, točnost u predikciji nemalignog pleuralnog izljeva povećana je na 88,24 %, čime je ispunjen jedan od općih ciljeva doktorske disertacije.

Fibrinska pregradnja u predikciji nemaligne etiologije limfocitnog pleuralnog izljeva pokazuje osjetljivost 45,24 % i specifičnost 90,48 %, a kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika (fibrinom pregrađen i makroskopski bistri ili zamućen serozni pleuralni izljev) dobivena je osjetljivost od 35,71 % i specifičnost od 97,62 %, NPV 93,75 %. Pozitivan nalaz u skupini malignih pleuralnih izljeva zabilježen je samo kod jednog bolesnika s NHL koji je već kod prve torakocenteze potvđen u citološkom nalazu. Iz navedenih rezultata može se zaključiti kako je nalaz fibrinom pregrađenog i nehemoragičnog imfocitnog pleuralnog izljeva važan prediktor njegove nemaligne etiologije.

Nije potvrđena povezanost između vrijednosti D dimera i LDHA u pleuralnim izljevima maligne etiologije s ultrazvučnim karakteristikama, što je postavljeno kao drugi specifični cilj doktorske disertacije.

Nodularnost pleure je pojedinačno najznačajniji ultrazvučni parametar u predikciji malignog pleuralnog izljeva (točnost 73,81 %.). Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su tipične za maligne pleuralne izljeve: 1) nodularnost pleure i makroskopski hemoragičan/sangvinolentni pleuralni izljev, 2) nodularnost pleure i odsutnost fibrina, 3) zadebljanje pleure >10 mm i hemoragično/sangvinolentan pleuralni izljev, točnost u predikciji malignog pleuralnog izljeva se povećava na 82,50 %, čime je ispunjen jedan od općih ciljeva doktorske disertacije.

Integralnom statističkom analizom ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara metodom logističke regresije dobivena su tri relevantna parametra (nodularnost pleure, odsutnost fibrina, koncentracija proteina u serumu) koja daju najbolje rezultate u predikciji malignog pleuralnog izljeva (osjetljivost 81,58 %, specifičnost 76,09 %, PPV 73,81 %, NPV 83,33 %, točnost 89,64 %). Temeljem navedenih rezultata, kao i rezultata dosadašnjih studija, predložen je Algoritam dijagnostičkih pretraga za limfocitne pleuralne izljeve u regijama s niskom i umjerenom incidencijom tuberkuloze (slika 5.30.) s ciljem poboljšanja dijagnostičke uspješnosti ultrazvuka prsnog koša u procjeni etiologije limfocitnog pleuralnog izljeva.

8. SAŽETAK

Ultrazvuk prsnog koša je dijagnostička metoda koja se koristi u predikciji etiologije pleuralnog izljeva. Analizom ultrazvučnih karakteristika pleuralnog izljeva, visceralne i parijetalne pleure, najbolji rezultati u predikciji malignog pleuralnog izljeva (MPI) dobiveni su za nodularnost pleure (osjetljivost 76,19 %, specifičnost 71,43 %, točnost 73,81 %). Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su tipične za MPI: 1) nodularnost i hemoragično/sangvinolentni izljev, 2) nodularnost i odsutnost fibrina, 3) zadebljanje pleure >10 mm i hemoragično/sangvinolentni izljev, točnost u predikciji MPI se povećava na 82,50 %. Integralnom statističkom analizom ultrazvučnih, makroskopskih i biokemijskih parametara metodom logističke regresije dobivena su tri parametra (nodularnost pleure, odsutnost fibrina, koncentracija proteina u serumu) koji daju najbolje rezultate u predikciji MPI (osjetljivost 81,58 %, specifičnost 76,09 %, točnost 89,64 %). Ultrazvučna karakteristika koja daje najbolju predikciju nemalignog limfocitnog pleuralnog izljeva (NMPI) je fibrinska pregradnja (osjetljivost 45,24 %, specifičnost 90,48 %, točnost 67,86 %). Kombinacijom ultrazvučnih i makroskopskih karakteristika koje su tipične za NMPI: 1) nehemoragičan (bistri/serozni) i fibrinom pregrađen izljev, 2) fibrinom pregrađen izljev bez nodularnosti pleure, 3) fibrinom pregrađen izljev bez zadebljanja pleure >10 mm, točnost u predikciji NMPI povećana je na 88,24 %. Temeljem navedenih rezultata predložen je Algoritam dijagnostičkih pretraga za limfocitne pleuralne izljeve.

Ključne riječi: ultrazvuk prsnog koša, maligni pleuralni izljev, tuberkulozni pleuritis

9. SUMMARY

Thoracic ultrasound is a diagnostic procedure that may help in the prediction of the pleural effusion etiology. Analyzing the ultrasound characteristics of pleural effusion, visceral and parietal pleura, the best predicting parameters for malignant pleural effusion (MPI) were pleural nodularity (sensitivity of 76,19 %, specificity of 71,43 %, accuracy of 73,81 %). Using various combinations of ultrasound and macroscopic characteristics of typical MPI (nodular pleura together with hemorrhagic/sanguinolent effusion; nodular pleura together with the fibrin absence in pleural effusion; pleural thickness over 10 mm together with hemorrhagic/sanguinolent effusion) finding accuracy in prediction of MPI increased up to 82,50 %. Using integrated statistical analyses of ultrasound, macroscopic and biochemical parameters (logistic regression), the three parameters were obtained (pleural nodularity, fibrin absence, serum proteins) which were the best predictors for MPI (sensitivity of 81,58 %, specificity of 76,09 %, accuracy of 89,64 %). The best single predicting parameter for non-malignant pleural effusion (NMPI) was the fibrinous remodeling (sensitivity of 45,24 %, specificity of 90,48 %, accuracy of 67,86 %). Using various combinations of ultrasound and macroscopic characteristics of typical NMPI (clear/serous pleural effusion together with fibrinous remodeling; pleural effusion fibrinous remodeling together with absent pleural nodularity; pleural effusion fibrinous remodeling together with pleural thickness less than 10 mm), finding accuracy in prediction of NMPI increased up to 88,24 %. Based on these findings, together with results of previous studies, a simple diagnostic algorithm for lymphocytic pleural effusions was proposed.

Keywords: thoracic ultrasound, malignant pleural effusion, tuberculous pleurisy

Diagnostic validity of thoracic ultrasound in distinguishing malignant and nonmalignant pleural effusions (Nevenka Piskač Živković, 2019.)

10. POPIS LITERATURE

1. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Intern Med 1972;77:507-13.
2. Sahn SA, Huggins JT, San Jose E, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. The art of pleural fluid analysis. Clin Pulm Med 2013;20:77-96.
3. Romero-Candeira S, Fernandez C, Martin C, Sanchez-Paya J, Hernandez L. Influence of diuretics on the concentration of proteins and other components of pleural transudates in patinets with heart failure. Am J Med 2001;110:681-6.
4. Zhai K, Lu Y, Shi HZ. Tuberculous pleural effusion. J Thorac Dis 2016;8:E486-94.
5. Rodríguez JN, Pereira A, Martínez JC, Conde J, Pujol E. Pleural effusion in multiple myeloma. Chest 1994;105:622-4.
6. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB. Parapneumonic effusions. Am J Med 1980;69:507-12.
7. Horowitz ML, Schiff M, Samuels J, Russo R, Schnader J. Pneumocystis carinii pleural effusion. Pathogenesis and pleural fluid analysis. Am Rev Respir Dis 1993;148:232-4.
8. Lama A, Ferreiro L, Toubes ME, Golpe A, Gude F, Alvarez-Dobano JM i sur. Characteristics of patients with pseudochylothorax-a systematic review. J Thorac Dis 2016;8:2093-101.
9. Doerr CH, Allen MS, Nichols FC, Ryu JH. Etiology of chylothorax in 203 patients. Mayo Clin Prac 2005;80:867-70.
10. Good JT, Taryle DA, Sahn SA. The pathogenesis of low glucose, low pH malignant effusion. Am Rev Respir Dis 1985;131:737-41.
11. Carr DT, McGuckin WF. Pleural fluid glucose. Serial observation of its concentration following oral administration of glucose to patients with rheumatoid pleural effusions and malignant effusions. Am Rev Respir Dis 1968;97:302-5.
12. Joseph J, Viney S, Beck P, Strange C, Sahn SA, Basran GS. A prospective study of amylase-rich pleural effusions with special reference to amylase isoenzyme analysis. Chest 1992;102:1455-9.

13. Kolditz M, Halank M, Schiemanck CS, Schmeisser A, Höffken G. High diagnostic accuracy of NT-proBNP for cardiac origin of pleural effusions. Eur Respir J 2006;28:144-50.

14. Aggarwal AN, Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Behera D. Meta-analysis of Indian studies evaluating adenosine deaminase for diagnosing tuberculous pleural effusion. Int J Tuberc Lung Dis 2016;20:1386-91.

15. Biswas B, Sharma SK, Negi RS, Gupta N, Jaswal VM, Niranjan N. Pleural effusion: Role of pleural fluid cytology, adenosine deaminase level, and pleural biopsy in diagnosis. J Cytol 2016;33:159-62.

16. Yilmaz-Turay U, Yildirim Z, Turkoz Y, Biber C, Erdogan Y, Keyf AI i sur. Use of pleural fluid C-reactive protein in diagnosis of pleural effusions. Respir Med 2000;94:432-5.

17. Dikensoy O, Stathopoulos GT, Zhu Z, Light RW. D-dimer levels in pleural effusions. Respir Med 2006;100:1337-41.

18. Philip Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A i sur. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. Eur Respir J 1995;8:1352-56.

19. Lu YD, Chen P, Xu M. Detection of D-dimer in pleural effusion. Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 2000;25:71-2.

20. Shen Y, Yang T, Jial L, Wang T, Chen L, Wan C i sur. A potential role for D-dimer in the diagnosis of tuberculous pleural effusion. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013;17:201-5.

21. Warburg O. On respiratory impairment in cancer cells. Science 1956;124:269-70.

22. Vergnon JM, Guidollet J, Gateau O, Ripoll GP, Colett P, Louisot P i sur. Lactic dehydrogenase isoenzyme electrophoretic patterns in the diagnosis of pleural effusion. Cancer 1984;54:507-11.

23. Kushwaha R, Shashikala P, Hiremath S, Basavraj HG. Cells in pleural fluid and their value in differential diagnosis. J Cytol 2008;25:138-43.

24. Martinez-Garcia MA, Cases-Viedma E, Cordero-Rodriguez PJ, Hidalgo-Ramirez M, Perpina-Tordera M, Sanchis-Moret F i suradnici. Diagnostic utility of eosinophils in the pleural fluid. Eur Respir J 2000;15:166-9.

25. Light RW, Erozan YS, Ball WC Jr. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. Arch Intern Med 1973;132:854-60.

26. Sahn SA. Getting the most from pleural fluid analysis. Respirology 2012;17:270-7.

27. Yam LT. Diagnostic significance of lymphocytes in pleural effusions. Ann Intern Med 1967;66:972-82.

28. Sahn SA. The differential diagnosis of pleural effusions. West J Med 1982;137:99-108.

29. Vorster MJ, Allwood BW, Diacon AH, Koegelenberg CF. Tuberculous pleural effusions: advances and controversies. J Thorac Dis 2015;7:981-91.

30. Hausheer FH, Yarbro JW. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Cancer Metastasis Rev 1987;6:23–40.

31. Noonan CW. Environmental asbestos exposure and risk of mesothelioma. Ann Transl Med 2017;5:234-5.

32. Das DK. Serous effusions in malignant lymphomas: a review. Diagn Cytopathol 2006;34:335–47.

33. Ryu JS, Ryu ST, Kim YS i sur. What is the clinical significance of transudative malignant pleural effusion? Korean J Intern Med 2003;18: 230–3.

34. Porcel JM, Esquerda A, Vives M, Bielsa S. Etiology of pleural effusions: analysis of more than 3,000 consecutive thoracenteses. Arch Bronconeumol 2014;50:161-5.

35. Wu H, Khosla R, Rohatgi PK, Chauhan SS, Paal E, Chen W. The minimum volume of pleural fluid required to diagnose malignant pleural effusion: A retrospective study. Lung India 2017;34:34-37.

36. Loddenkemper R. Thorascopy - state of the art. Eur Respir J 1998;11: 213-21.

37. Michaud G, Berkowitz DM, Ernst A. Pleuroscopy for diagnosis and therapy for pleural effusions. Chest 2010;138:1242-6.

38. Dole SS, Godbole GP, Pophale HS. To study efficacy of medical thoracoscopy in undiagnosed pleural effusion. A Assoc Physicians India 2016;64:20-23.

39. Berger HW, Mejia E. Tuberculous pleurisy. Chest 1973;63:88-92.

40. Sahn SA, Iseman MD. Tuberculous empyema. Semin Respir Infect 1999;14:82-7.

41. Levine H, Metzger W, Lacera D, Kay L. Diagnosis of tuberculous pleurisy by culture of pleural biopsy specimen. Arch Intern Med 1970;126:269-71.

42. Sahn SA, Huggins JT, San Jose ME, Alvarez-Dobano JM, Valdes L. Can tuberculous pleural effusions be diagnosed by pleural fluid analysis alone? Int J Tuberc Lung Dis 2013;17:787-93.

43. Epstein DM, Kline LR, Albelda SM, Miller WT. Tuberculous pleural effusions. Chest 1987;91:106-9.

44. Gupta BK, Bharat V, Bandyopadhyay D. Role of Adenosine Deaminase Estimation in Differentiation of Tuberculous and non-tuberculous exudative pleural effusions. J Clin Med Res 2010;2:79-84.

45. Michot JM, Madec Y, Bulifon S, Thorette-Tcherniak C, Fortineau N, Noël N. Adenosine deaminase is a useful biomarker to diagnose pleural tuberculosis in low to medium prevalence settings. Diagn Microbiol Infect Dis 2016;84:215-20.

46. Khan FY, Hamza M, Omran AH i sur. Diagnostic value of pleural fluid interferon-gamma and adenosine deaminase in patients with pleural tuberculosis in Qatar. Int J Gen Med. 2013;6:13-8

47. Jimenez Castro D, Diaz Nuevo G, Perez-Rodriguez E, Light RW. Diagnostic value of adenosine deaminase in nontuberculous lymphocytic pleural effusions. Eur Respir J 2003;21:220-4.

48. Krenke R,Karczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Curr Opin Pulm Med 2010;16:367-75.

49. Alsaddique A, Royse AG, Royse CF, Mobeirek A, El Shaer F, AlBackr H i sur. Repeated Monitoring With Transthoracic Echocardiography and Lung Ultrasound After Cardiac Surgery: Feasibility and Impact on Diagnosis.J Cardiothorac vasc Anesth 2016;30:406-12.

50. Light RW, Rogers JT, Moyers JP, Lee YC, Rodriguez RM, Alford WC Jr. i sur. Prevalence and clinical course of pleural effusions at 30 days after coronary artery and cardiac surgery. Am J Respir Crit Care Med 2002;166:1567-71.

51. Sadikot RT, Rogers JT, Cheng DS, Moyers P, Rodriguez M, Light RW. Pleural fluid characteristics of patients with symptomatic pleural effusion after coronary artery bypass graft surgery. Arch Intern Med 2000;160:2665-8.

52. Labidi M, Baillot R, Dionne B, Lacasse Y, Maltais F, Boulet LP. Pleural effusions following cardiac surgery: prevalence, risk factors, and clinical features. Chest 2009;136:1604-11.

53. Wessman DE, Stafford CM. The postcardiac injury syndrome: case report and review of the literature. South Med J 2006;99:309-14.

54. Balbir-Gurman A, Yigla M, Nahir AM, Braun-Moscovici Y. Rheumatoid pleural effusion. Semin Arthritis Rheum 2006;35:368-78.

55. Cortet B, Perez T, Roux N, Flipo RM, Duquesnoy B, Delcambre B i sur. Pulmonary function tests and high resolution computed tomography of the lungs in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 1997;56:596-600.

56. Anaya JM, Diethelm L, Ortiz LA, Gutierrez M, Citera G, Welsh RA i sur. Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 1995;24:242-54.

57. Bouros D, Pneumatikos I, Tzouvelekis A. Pleural involvement in systemic autoimmune disorders. Respiration 2008;75:361-71.

58. Naylor B: Cytological aspects of pleural, peritoneal and pericardial fluids from patients with systemic lupus erythematosus. Cytopathology 1992;3:1-8.

59. Huggins JT, Doelken P, Sahn SA, King L, Judson MA. Pleural effusions in a series of 181 outpatients with sarcoidosis. Chest 2006;129:1599-604.

60. Thompson AE, Pope JE: A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. Br J Rheumatol 1998;37:1320-23.

61. Highland KB, Heffner JE: Pleural effusion in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med 2004;10:390-6.

62. Alerhand S. Physics and basic principles. U: Laursen CB, Rahman NM, Volpicelli G, eds. Thoracic Ultrasound (ERS Monograph). Sheffield, European Respiratory Society, 2018;pp.1-13.

63. Williamson JP, Grainge C, Parameswaren A, Twaddell SH. Thoracic Ultrasound: What non-radiologists need to know. Curr Pulmonol Rep 2017;6:39-47.

64. Diacon AH, Theron J, Bolliger CT. Transthoracic ultrasonography for the pulmonologist. Curr Opin Pulm Med 2005;11:307-12.

65. Wernecke K. Ultrasound study of the pleura. Eur Radiol 2000;10:1515-23.

66. Yang PC, Lun KT, Chang DB, Wu HD, Yu CJ, Kuo SH. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. AJR Am J Roentgenol 1992;159:29-33.

67. Banka R, Terrington D, Mishra EK. Management of septated malignant pleural effusions. Curr Pulmonol Resp 2018;7:1-5.

68. Bugalho A, Ferreira D, Dias SS, Schuhmann M, Branco JC, Marques Gomes MJ i sur. The diagnostic value of transthoracic ultrasonographic features in predicting malignancy in undiagnosed pleural effusions: a prospective observational study. Respiration 2014;87:270-8.

69. Chen HJ, Hsu WH, Tu CY, Yu YH, Chiu KL, Hang LW i sur. Sonographic septation in lymphocyte-rich exudative pleural effusions: a useful diagnostic predictor for tuberculosis. J Ultrasound Med 2006;25:857-63.

70. Qureshi NR, Rahman NM, Gleeson FV. Thoracic ultrasound in the diagnosis of malignant pleural effusion.Thorax 2009;64:139-43.

71. Piskac Zivkovic N, Cikara I, Novak NP, Brkljacic B, Tudoric N. A retrospective study of ultrasound characteristics and macroscopic findings in confirmed malignant pleural effusion. Pulm Med 2019:5628267. doi:10.1155/2019/5628267.

72. Churg A, Colby TV, Cagle P, Corson J, Gibbs AR, Gilks B i sur. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 2000;24:1183-200.

73. Leung AN, Muller NL, Miller RR. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. AJR Am J Roentgenol 1990;154:487–92.

74. Porcel JM, Pardina M, Bielsa S, Gonzalez A, Light RW. Derivation and validation of a CT scan scoring system for discriminating malignant from benign pleural effusions. Chest 2015;147:513-19.

75. Wang ZJ, Reddy GP, Gotway MB, Higgins SB, Jablons DM, Ramaswamy M i sur. Malignant pleural mesothelioma: evaluation with CT, MR imaging, and PET. Radiographics 2004;24:105-19.

76. Bugalho A, Semedo J, Alpendre J, Cepeda Ribeiro J, Carreiro L: Ultrasound in chest disease. Rev Port Pneumol 2010;16:589-606.

77. Sperandeo M, Filabozzi P, Varriale A, Carnevale V, Piattelli ML, Sperandeo G i sur. Role of thoracic ultrasound in the assessment of pleural and pulmonary diseases. J Ultrasound 2008;11:39-46.

78. Dixon G, Fonseka D, Maskell N. Pleural controversies: image guided biopsy vs. thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions? J Thorac Dis 2015;7:1041-51.

79. Koegelenberg CF, von Groote-Bidlingmaier F, Bolliger CT: Transthoracic ultrasonography for the respiratory physician. Respiration 2012;84:337–50.

80. Diacon AH, Schuurmans MM, Theron J, Schubert PT, Wright CA, Bolliger CT: Safety and yield of ultrasound-assisted transthoracic biopsy performed by pulmonologists. Respiration 2004;71:19-22.

81. Sahn SA. Malignant pleural effusions. Semin Respir Crit Care Med 2001;22:607–16.

82. Görg C, Restrepo I, Schwerk WB: Sonography of malignant pleural effusion. Eur Radiol 1997;7:1195-98.

83. Hua CC, Chang LC, Chen YC, Chang SC. Proinflammatory cytokines and fibrinlytic enzymes in tuberculous and malignant pleural effusions. Chest 1999;116:1292-96.

84. Philip-Joet F, Alessi MC, Philip Joet C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A i sur. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. Eur Respir J 1995;8:1352-6.

85. Chung CL, Yeh CY, Sheu JR, Chen YC, Chang SC. Repeated thoracenteses affect proinflammatory cytokines, vascular endothelial growth factor and fibrinolytic activity in pleural transudates. Am J Med Sci 2007;334:452-57.

86. Letovanec I, Allenbach G, Mihaescu A, Nicod Lalonde M, Schmidt S, Stupp R i sur. 18F-flourodeoxyglucosae PET/CT findings in pleural effusions of patients with known cancer. A cytopathological correlation. Nuklearmedizin 2012;51:86-93.

87. Nakajima R, Abe K, Sakai S. Diagnostic ability of FDG-PET/CT in the detection of malignant pleural effusion. Medicine (Baltimore) 2015;94:e1010.

88. Maskell N. British Thoracic Society Pleural Disease Guideline Group. British Thoracic Society pleural disease guidelines - 2010 update. Thorax 2010;65:667-9.

11. ŽIVOTOPIS

Nevenka Piskač Živković je rođena 18.11.1971. u Varaždinu. Studirala je medicinu na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu od 1990 do 1996. godine. Nakon završenog diplomskog studija obavila je pripravnički staž u Kliničkoj bolnici „Sestre milosrdnice“, Zagreb. Od 1998 - 2008. godine zaposlena je u Specijalnoj bolnici za plućne bolesti i tuberkulozu Klenovnik, a od 2008. godine stalni je zaposlenik Kliničke bolnice Dubrava, Zagreb. Specijalstički ispit iz interne medicine položila je 2008. godine, a subspecijalistički ispit iz pulmologije 2013. godine. Iste godine nakon položenog ispita HERMES (Harmonised Education in Respiratory Medicine for European Specialists) stekla je Europsku diplomu European Diploma in Respiratory Medicine. Primarno područje interesa je invazivna pulmološka dijagnostika, osobito torakalni ultrazvuk, koji primjenjuje u kliničkoj praksi od 1999. godine, nakon što je upisala Stručni poslijediplomski studij, smjer gastroenterologija i hepatologija na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu. Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu, Sveučilišta u Zagrebu upisala je 2011. godine, a tema doktorske disertacije upravo je iz područja torakalnog ultrazvuka.

Popis radova:

1. Radman M, Pibernik-Okanović M, Roglić G, Piskač N, Metelko Ž. Relationship between emotional states and glycemia control as assessed by St. Vincent declaration diabcare registry form. Diabetologia Croatica 1995;4:141-44.
2. Piskač N, Roglić G, Car N, Metelko Ž. Effect of multiple episodes of ketoacidosis on cardiac rhytham in personas with insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetologia Croatica 1996;4:161-64.
3. Ljubičić Đ, Matković Z, Piskač-Živković N, and Tudorić N. Churg-Strauss syndrome with myopericardial involvement. Acta Clin Croat 2010;49:353-58 Case Report.
4. Matković Z, Piskač N, Ljubičić D, Tudorić N. The treatment of asthma exacerbations in adults. Lijec Vjesn 2010;132:168-73.
5. Piskač-Živković N, Tudorić N. Mistakes in asthma diagnosis-A differential diagnostic trap or an inadequate diagnostic procedure? Medicus 2011;20:175-80.
6. Ljubičić D, Matković Z, Piskač-Živković N, Tudorić N. The role of anticholinergics in asthma treatment. Medicus 2011;20:215-19.
7. Matković Z, Piskač-Živković N. Acute asthma management in emergency room. Medicus 2011;20:157-62.
8. Tudorić N, Piskač-Živković N, Matković Z, Ljubičić D. Is the use of long acting beta agonists justified in asthma patients? Medicus 2011;20:209-13.
9. Tudorić N, Matković Z, Piskač-Živković N. United airways disease - The link between allergic rhinitis and asthma. Medicus 2011;20:229-33.
10. Piskač Živković N, Trutin Ostović K, Bošnjak D, Tudorić N. Prvi rezultati dijagnostičke primjene endobronhalnog ultrazvuka u Kliničkoj bolnici Dubrava. Lijec Vjesn 2016;138:34-8.
11. Živković NP, Petrovečki M, Lončarić ČT, Nikolić I, Waeg G, Jaganjac M, Žarković K, Žarković N. Positron emission tomography - computed tomography and 4-hydroxynonenal-histidine immunohistochemistry reveal differential onset of lipid peroxidation in primary lung cancer and in pulmonary metastasis of remote malignacies. Redox Biol [Internet]. 2017 Apr;11:600-5.

Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2212231716304293Redox Biol 2017;11:600-5.

12. Piskac Zivkovic N, Cikara I, Novak NP, Brkljacic B, Tudoric N. A retrospective study of ultrasound characteristics and macroscopic findings in confirmed malignant pleural effusion. Pulm Med 2019:5628267. doi:10.1155/2019/5628267.

Popis kongresnih sažetaka:

1. Abstract of the European Respiratory Society ERS Congres, 2010.

   Z. Matkovic, N. Piskac Zivkovic, N. Tudoric . Switch from intravenous to oral antibiotic therapy in hospitalized patients with non-severe community acquired pneumonia.

2. Abstract of the 37 th European Congress of Cytopathology, 2012.

   K. Trutin Ostović, N. Piskač Živković, N.P. Novak, T. Štoos-Veić. M. Škoro, N. Tudorić. The beginning of cytology of endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration in Croatia.

3. Abstract of the European Respiratory Society ERS Congres, 2018.

   Nevenka Piskač Živković, Anja Ljilja, Nina Petra Novak, Neven Tudorić. EBUS - TBNA for the diagnosis of intrathoracic lymphadenopathy in patients with previously diagnosed breast carcinoma.