



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



Διπλωματική Εργασία

Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση της αξίας του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού δείκτη ως βιοδείκτη για το διαχωρισμό κακοήθων και καλοήθων πλευριτικών συλλογών στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια

Φαφλιώρα Ελευθερία
Γενική Ιατρός

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή

Ζαρογιάννης Σωτήριος
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος
Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Χατζόγλου Χρύσα
Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα 2015



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

Systematic review and meta-analysis of the role of the vascular endothelial growth factor as a biomarker in the assessment of pleural effusions in Primary Health Care

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	3
Περίληψη	4
Abstract	5
Εισαγωγή	6
Γενικό Μέρος	8
1. Υπεζωκώτας- Στοιχεία ανατομίας	9
2. Υπεζωκοτική συλλογή	11
2.1 Στοιχεία παθοφυσιολογίας	11
2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία και Αιτιολογία	12
2.3 Διάγνωση και Αντιμετώπιση	15
2.4 Νεότεροι βιοδείκτες	19
2.5 Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (Vascular endothelial growth factor-VEGF)	22
3. Βασικές αρχές και φιλοσοφία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης	24
Ειδικό Μέρος	28
1. Σκοπός	29
2. Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος	29
2.1 Στρατηγική αναζήτησης μελετών και καθορισμός κριτηρίων αποκλεισμού	30
2.2 Τελική επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων	30
2.3 Έλεγχος της ποιότητας των επιμέρους μελετών	31
2.4 Στατιστική ανάλυση	32
3. Αποτελέσματα	34
3.1 Επιλογή μελετών	34
3.2 Χαρακτηριστικά και ποιότητα των επιλεγμένων μελετών	36
3.3 Μετα-ανάλυση	47
3.3.1 Επίπεδα VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό	47
3.3.2 Επίπεδα VEGF στο πλάσμα	50
3.4 Σφάλμα δημοσίευσης	52
4. Συζήτηση	55
Βιβλιογραφία	59
Παράρτημα	63

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Καταρχήν, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα της διπλωματικής εργασίας μου, Επίκουρο Καθηγητή κ. Ζαρογιάννη Σωτήριο, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του κατά τη διάρκεια της. Ευχαριστώ όλους τους αγαπημένους μου για την ηθική υποστήριξη, την αγάπη και την αμέριστη κατανόηση τους καθ'όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών και του παρόντος πονήματος.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η υπεζωκοτική συλλογή αποτελεί επιπλοκή πλειάδας νοσημάτων. Παρ'όλα οι συμβατικές μέθοδοι δεν είναι πάντα ικανές να αποκαλύψουν την αιτία της, καθιστώντας έτσι αναγκαία την εύρεση αξιόπιστων βιοδεικτών. Μεταξύ αυτών ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) φαίνεται ότι κατέχει σημαντικό ρόλο στη διαφοροδιάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών .

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση του ρόλου του VEGF στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και καλοήθων υπεζωκοτικών συλλογών σε ενήλικους ασθενείς.

Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος: Διενεργήθηκε αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις MEDLINE, SCOPUS και Cochrane Central Register of Controlled Trials, χρησιμοποιώντας ως λέξεις-κλειδιά μεταξύ άλλων τις εξής: «vascular endothelial growth factor», «malignant pleural effusion», «benign pleural effusion». Συμπεριλήφθησαν μελέτες οι οποίες αφορούσαν σε μετρήσεις του VEGF είτε στο υπεζωκοτικό υγρό είτε/και στο πλάσμα ενηλίκων ασθενών που παρουσιάζονταν σε δομές υγείας με αδιάγνωστη υπεζωκοτική συλλογή και τελικά σε σύγκριση των τιμών αυτών με την τελική διάγνωση των ασθενών. Για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος έγινε μετα-ανάλυση χρησιμοποιώντας το μοντέλο των τυχαίων αποτελεσμάτων (random effects model). Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο για μετα-αναλύσεις Comprehensive Meta-Analysis, version 2.2.064.

Αποτελέσματα: Είκοσι μελέτες συμπεριλήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση, ενώ 11 από αυτές στη μετα-ανάλυση. Τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας ήταν αυξημένα κατά 1,93 ng/ml συγκριτικά με τους ασθενείς με υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας (95% CI: 1,32-2,54, Q 173, df(Q):10, I² 94,2%, P<0,05). Αντιστοίχως, τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα ασθενών με υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας ήταν αυξημένα κατά 1,90 ng/ml (95% CI: 0,93-2,88, Q 182, df(Q):6, I² 96,7%, P<0,05).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι υπεζωκοτικές συλλογές κακοήθους αιτιολογίας συνδέονται με σαφή υπεροχή των επιπέδων του VEGF τόσο στο υπεζωκοτικό υγρό όσο και στο πλάσμα. Συμπερασματικά, ο VEGF φαίνεται να αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοήθων υπεζωκοτικών συλλογών.

Λέξεις-κλειδιά

Αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικών παράγοντας, Βιοδείκτες, Κακοήθης υπεζωκοτική συλλογή, Καλοήθης υπεζωκοτική συλλογή, Μετα-ανάλυση

Abstract

Introduction: Pleural effusion represents a complication of a variety of diseases. However, conventional methods may fail to identify the cause of a pleural effusion, thus establishing reliable biomarkers is deemed necessary. Among them, vascular endothelial growth factor (VEGF) appears to have a significant role in the differential diagnosis of pleural effusion.

Aim: The aim of this study was to examine the role of VEGF as a biomarker in the differentiation between malignant and benign pleural effusions in adults.

Population Study and Method: A literature search in MEDLINE, SCOPUS, and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases was conducted, using among others the following keywords: «vascular endothelial growth factor», «malignant pleural effusion», «benign pleural effusion». Studies that evaluated pleural and/or plasma levels of VEGF among adult patients presenting in healthcare services with undiagnosed pleural effusion and the association between these levels and the final diagnosis, were included. We performed a meta-analysis to calculate the summary effect using the random effects model. Statistical analysis was performed with the statistical package for meta-analysis Comprehensive Meta-Analysis, version 2.2.064.

Results: Twenty studies were included in the systematic review, while 11 of them in the meta-analysis. Pleural VEGF levels among patients with malignant pleural effusion were increased by 1.93 ng / ml as compared to patients with benign pleural effusion (95% CI: 1.32-2.54, $Q = 173$, $df(Q) = 10$, $I^2 = 94.2\%$, $P < 0.05$). Plasma VEGF levels among patients with malignant pleural effusion were increased respectively by 1.90 ng / ml (95% CI: 0.93-2.88, $Q = 182$, $df(Q) = 6$, $I^2 = 96.7\%$, $P < 0.05$).

Conclusions: The present study showed that malignant pleural effusions were associated with higher levels of both pleural and plasma VEGF. VEGF appears to represent a promising biomarker for the differential diagnosis between benign and malignant pleural effusions.

Keywords

Vascular endothelial growth factor, Biomarkers, Malignant pleural effusion, Benign pleural effusion, Meta-analysis

Εισαγωγή

Η υπεζωκοτική συλλογή αντιπροσωπεύει ένα συχνό κλινικό πρόβλημα, το οποίο αποτελεί επιπλοκή πληθώρας παθολογικών καταστάσεων. Έχει εκτιμηθεί ότι υπάρχουν 800.000 νέες περιπτώσεις ενηλίκων ασθενών κάθε χρόνο στις ΗΠΑ. Οι κυριότερες αιτίες των υπεζωκοτικών συλλογών είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονία και η κακοήθεια. Αναφορικά με τις κακοήθειες, σχεδόν όλοι οι τύποι καρκίνου μπορούν να οδηγήσουν σε δημιουργία πλευριτικής συλλογής, αν και ποσοστό άνω του 75% αποδίδεται σε καρκίνο του πνεύμονα, του μαστού, των ωοθηκών ή σε λεμφώματα.

Η αρχική αξιολόγηση των ασθενών που παρουσιάζονται με υπεζωκοτική συλλογή περιλαμβάνει το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τη διενέργεια ακτινογραφίας θώρακος και υπεζωκοτικής παρακέντησης και αναρρόφησης υγρού. Παρ'όλα αυτά η διάγνωση της αιτιολογίας της συλλογής παραμένει προβληματική σε σχετικά μεγάλο βαθμό, καθώς η ευαισθησία των παραπάνω τεχνικών είναι μόνο 40-70%. Για αυτό το λόγο στη διεθνή βιβλιογραφία ικανός αριθμός βιοδεικτών έχει προταθεί για την υποβοήθηση της διαφοροδιάγνωσης μεταξύ εξιδρωματικών και διϋδρωματικών όπως και καλοήθων και καλοήθων πλευριτικών συλλογών. Ως βιοδείκτης μπορεί να οριστεί το βιολογικό μόριο το οποίο ευρισκόμενο στο αίμα, σε άλλα βιολογικά υγρά ή σε ιστούς αποτελεί ένδειξη φυσιολογικής ή παθολογικής λειτουργίας του οργανισμού. Μεταξύ των διαφόρων βιοδεικτών που έχουν δοκιμασθεί σε υπεζωκοτικές συλλογές ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (vascular endothelial growth factor, VEGF) έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας για τον κεντρικό ρόλο του στην προαγωγή της αγγειογένεσης και τελικά στη δημιουργία της συλλογής.

Αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν στραφεί στην διερεύνηση του ρόλου του VEGF ως χρήσιμου βιοδείκτη για τη διάγνωση της αιτίας των υπεζωκοτικών συλλογών. Υψηλά επίπεδα VEGF έχουν ανιχνευθεί εδώ και αρκετά έτη σε κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές με προέλευση από το μαστό ή τον πνεύμονα. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι υπεζωκοτικές συλλογές καλοήθους προέλευσης επίσης εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα του VEGF, όμως λιγότερο αυξημένα σε σύγκριση με τις κακοήθους προέλευσης γεγονός που φαίνεται να υποστηρίζει τη χρήση του VEGF στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ των δύο. Επιπρόσθετα φαίνεται ότι και τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα αυτών των ασθενών ακολουθούν την ίδια πορεία. Τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα ασθενών με κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές είναι περισσότερο αυξημένα σε σχέση με των ασθενών με καλοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές.

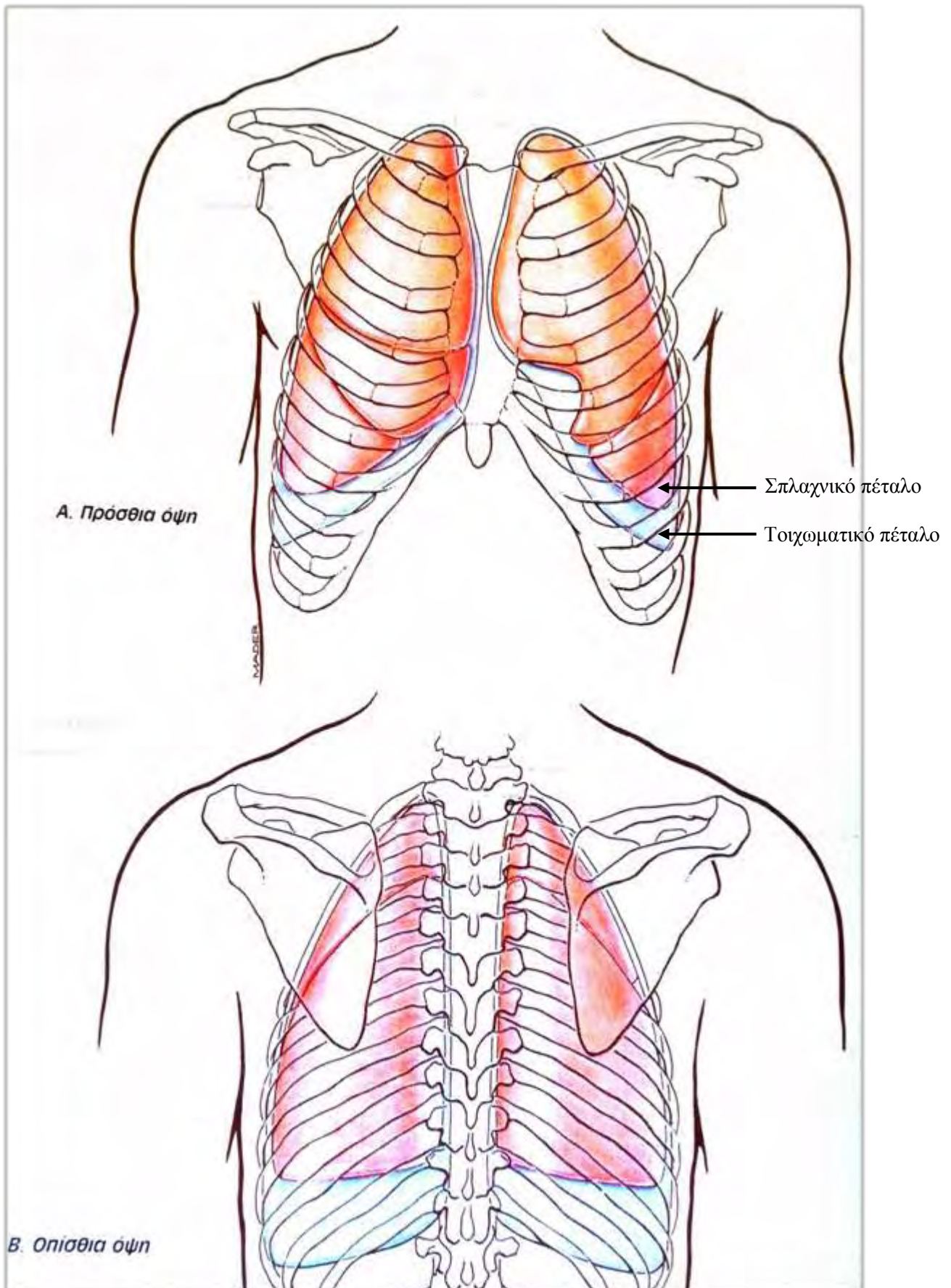
Κατά συνέπεια σκοπός αυτής της εργασίας ήταν η διερεύνηση του ρόλου του VEGF στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ υπεζωκοτικών συλλογών ενηλίκων ασθενών κακοήθους και καλοήθους αιτιολογίας. Στόχος είναι να καθορίσουμε το βαθμό στον οποίο ο VEGF θα μπορούσε να αποτελέσει

ένα χρήσιμο βιοδείκτη για τη διερεύνηση ασθενών με πρωτοεμφανισθείσα πλευριτική συλλογή που προσέρχονται για αρχική αντιμετώπιση σε δομές της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Για το σκοπό αυτό κρίθηκε απαραίτητη η χρήση των μεθόδων της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα με αυξημένη αξιοπιστία και εγκυρότητα.

Γενικό Μέρος

1. Υπεζωκότας- Στοιχεία ανατομίας

Κάθε πνεύμονας περιβάλλεται από ένα ορογόνο υμένα που ονομάζεται υπεζωκότας. Ο υπεζωκότας είναι μια ορώδης μεμβράνη μεσοδερματικής προέλευσης. Ο υπεζωκότας εμφανίζει δύο πέταλα: το τοιχωματικό ή περίτονο πέταλο (τοιχωματικός υπεζωκότας) και το σπλαχνικό πέταλο (σπλαχνικός υπεζωκότας) που περιβάλλει το σύστοιχο πνεύμονα (**Εικόνα 1**). Το τοιχωματικό πέταλο προσφύεται στο θωρακικό τοίχωμα και το διάφραγμα με συνδετικό ιστό, ενώ ανάλογα με τις μοίρες του θωρακικού τοιχώματος που επαλείφει ονομάζεται: πλευρικός (πλευρές και στέρνο), μεσοπνευμόνιος (μεσοθωράκιο), διαφραγματικός (διάφραγμα) και θόλος του υπεζωκότα ή τραχηλικός (κορυφή του πνεύμονα). Το υγρό και στιλπνό σπλαχνικό πέταλο του υπεζωκότα περιβάλλει από παντού τον πνεύμονα και συνάπτεται με αυτόν. Παρέχει στον πνεύμονα μια λεία και ολισθηρή επιφάνεια που του επιτρέπει να κινείται ελεύθερα πάνω στο τοιχωματικό πέταλο του υπεζωκότα. Καθώς ο πνεύμονας διαστέλλεται κατά την εισπνοή, το σπλαχνικό πέταλο έρχεται σε επαφή με το τοιχωματικό περιορίζοντας την υπεζωκοτική κοιλότητα σε ένα πολύ λεπτό διάστημα. Η υπεζωκοτική κοιλότητα είναι ένας ξεχωριστός και κλειστός δυναμικός χώρος. Φυσιολογικά περιέχει μόνο μια τριχοειδή στιβάδα ορώδους υγρού, το οποίο εκκρίνεται από τον υπεζωκότα και ονομάζεται πλευριτικό υγρό. Το πλευριτικό υγρό λιπαίνει τις υπεζωκοτικές επιφάνειες και μειώνει την τριβή μεταξύ του τοιχωματικού και του σπλαχνικού πετάλου του υπεζωκότα. Κατά συνέπεια οι επιφάνειες των δύο πετάλων ολισθαίνουν ομαλά η μία πάνω στην άλλη κατά την αναπνοή και οι αναπνευστικές κινήσεις δεν παρεμποδίζονται.¹



Εικόνα 1. Περίγραμμα του υπεζωκότα και των πνευμόνων, όπως διαγράφονται στην ήρεμη αναπνοή.

Ανατύπωση από: Moore KL. Κλινική Ανατομία, 3^η Έκδοση, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. 10

Πασχαλίδης, 1998.

2. Υπεζωκοτική συλλογή

2.1 Στοιχεία παθοφυσιολογίας

Ο υπεζωκότας μεταβιβάζει τη δύναμη που δημιουργούν οι αναπνευστικοί μύες στους πνεύμονες. Συνεπώς στη διάρκεια μιας ήρεμης αναπνοής υπάρχει μια πίεση αρνητική (υπατμοσφαιρική) μέσα στην υπεζωκοτική κοιλότητα. Το γεγονός αυτό, εάν δεν υπήρχαν άλλοι αντιρροπιστικοί παράγοντες, θα προκαλούσε την τάση μετακίνησης υγρού των τριχοειδών καθώς και αερίων από τους γύρω ιστούς προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Στην περίπτωση του υγρού, υπάρχει μια διαφορά υδροστατικής πίεσης μεταξύ των τριχοειδών του τοιχωματικού υπεζωκότα, ο οποίος αρδεύεται από αρτηρίες της συστηματικής κυκλοφορίας (περίπου 4kPa) και των τριχοειδών του σπλαχνικού υπεζωκότα, που αρδεύεται από αρτηριακά αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας (περίπου 1.5 kPa). Η ωσμωτική πίεση του πλάσματος είναι ίδια και τις δύο περιπτώσεις (περίπου 4.66 kPa), ενώ η υπεζωκοτική ωσμωτική πίεση είναι μόνο 0.8 kPa περίπου, καθώς μικρή μόνο ποσότητα πρωτεΐνης μπορεί να περάσει από τα υγιή τριχοειδή προς την υπεζωκοτική κοιλότητα. Κατά συνέπεια υπάρχει μια καθαρή δύναμη που μετακινεί υγρό από τα τριχοειδή του τοιχωματικού υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα ($-0.66-4-0.8+4.66= -0.8$ kPa) και ομοίως μια δύναμη που μετακινεί υγρό προς τα τριχοειδή του σπλαχνικού υπεζωκότα και τα λεμφαγγεία ($-0.66-1.5-0.8+4.66=+1.7$ kPa). Επομένως υπάρχει κανονική μεταφορά υγρού με χαμηλή περιεκτικότητα σε λευκώματα από τον τοιχωματικό υπεζωκότα προς την υπεζωκοτική κοιλότητα, ενώ η επαναρρόφηση γίνεται μέσω των λεμφαγγείων.²

Το πλευριτικό υγρό βρίσκεται σε μια δυναμική κατάσταση με το 30-75% του ύδατος που περιέχει να ανακυκλώνεται κάθε ώρα. Αυτό επιταχύνεται από τις αυξημένες κινήσεις των πνευμόνων, όπως συμβαίνει κατά τη διάρκεια άσκησης. Η πρωτεΐνη ανακυκλώνεται πολύ πιο αργά, καθώς απορροφάται μόνο από τα λεμφαγγεία. Τα λεμφαγγεία έχουν την ικανότητα να απορροφούν 20 φορές περισσότερο υγρό από αυτό που υπό φυσιολογικές συνθήκες παράγεται.³ Συνεπώς είτε η υπερβολικά μεγάλη παραγωγή πλευριτικού υγρού είτε η μειωμένη απορρόφησή του οδηγεί στην εμφάνιση υπεζωκοτικής συλλογής.³ Κάθε νόσος που προκαλεί φλεγμονώδη ή νεοπλασματική βλάβη του τοιχωματικού πετάλου του υπεζωκότα, είναι πιθανό να μειώσει την επαναρρόφηση πρωτεΐνης και επομένως να μεταβάλλει την κατάσταση ισορροπίας του υγρού με τέτοιο τρόπο ώστε να αυξηθεί το μέγεθος της συλλογής.

2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία και Αιτιολογία

Η υπεζωκοτική συλλογή (Pleural effusion, PE) δεν είναι ασυνήθης κλινική κατάσταση, αντιθέτως εμφανίζεται σε πληθυσμό άνω των 3.000 ατόμων ανά εκατομμύριο κάθε έτος.⁴ Προκειμένου να αναπτυχθούν τα αίτια της θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ διϊδρώματος και εξιδρώματος. Η διαφορική διάγνωση των PE παρουσιάζεται στον **Πίνακα 1**.² Οι κυριότερες αιτίες είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονία και η κακοήθεια (**Γράφημα 1**).⁵

Στη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια οι μονήρεις δεξιές PE είναι περισσότερο συχνές από τις αριστερές. Σε σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια είναι συνήθως αμφοτερόπλευρη. Ο μηχανισμός πρόκλησης της συλλογής είναι η αυξημένη διίδρωση υγρού από τον πνεύμονα, μερικώς ως αποτέλεσμα της αυξημένης τριχοειδικής πίεσης, αλλά επίσης λόγω αυξημένης διάμεσης πίεσης. Η διάγνωση είναι συνήθως φανερή από τα συνοδά κλινικά χαρακτηριστικά (δύσπνοια, ορθόπνοια, παροξυσμική νυχτερινή δύσπνοια).²

PE αναπτύσσεται περίπου στο 5% των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη. Ο κύριος μηχανισμός είναι η άμεση μετακίνηση περιτοναϊκού υγρού προς την υπεζωκοτική κοιλότητα μέσω μικρών οπών του διαφράγματος. Η συλλογή εντοπίζεται συνήθως δεξιά και συχνά είναι αρκετά μεγάλη ώστε να προκαλεί έντονη δύσπνοια.³

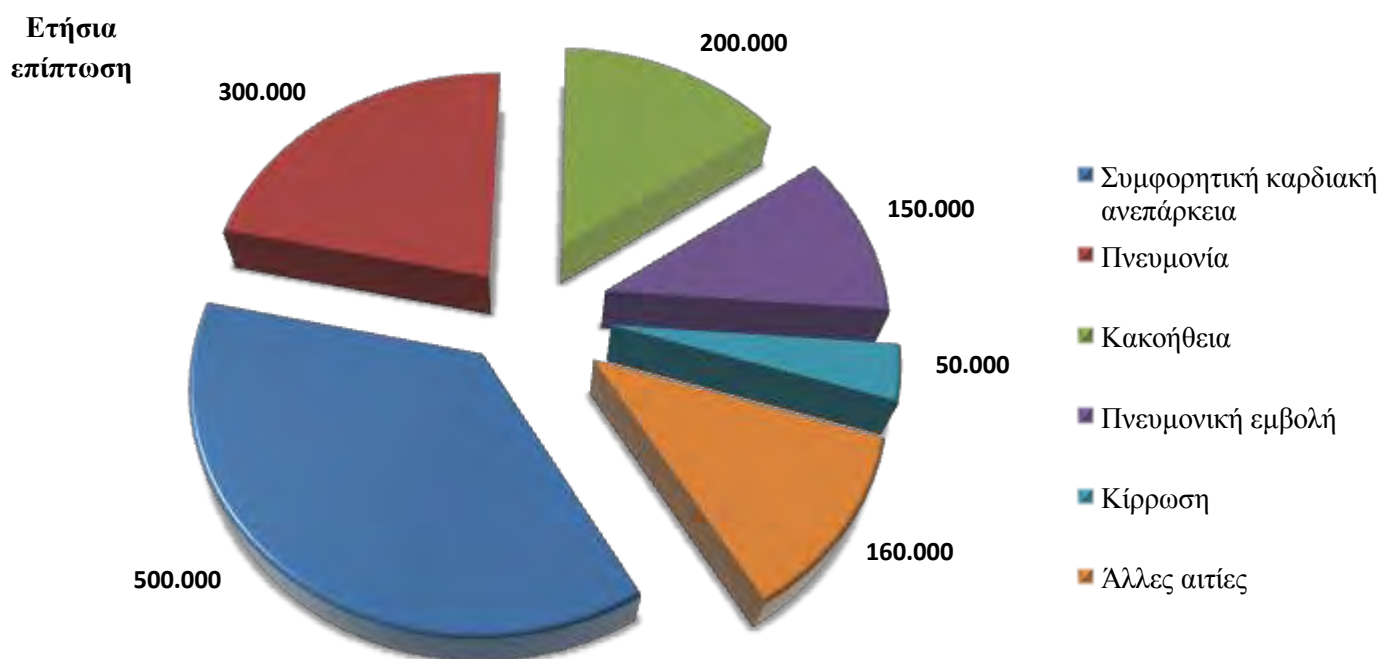
Οι παραπνευμονικές PE σχετίζονται κυρίως με βακτηριακή πνευμονία ή πνευμονικό απόστημα. Οι ιογενείς και μυκοπλασματικές πνευμονίες σπάνια προκαλούν PE, ενώ η φυματίωση παραμένει μια σημαντική αιτία.² Αναφορικά με τη φυματίωση, η PE εμφανίζεται ως επιπλοκή της σε τέσσερις περιπτώσεις.²

- Ως μέρος της πρωτοπαθούς φυματίωσης στα παιδιά, όταν μια περιφερική εστία ή ένας λεμφαδένας ραγεί προς τον υπεζωκότα. Η νόσος αυτή είναι τώρα σχετικά ασυνήθιστη στις ανεπτυγμένες χώρες, αλλά τυπικά εμφανιζόταν μεταξύ της ηλικίας των πέντε ετών και της εφηβείας και παρουσιαζόταν στο 7% περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή φυματίωση. Η συλλογή συνήθως εμφανίζεται τρεις έως έξι μήνες μετά από τη λοίμωξη και συνδέεται με κακουχία, πυρετό και πλευριτικό άλγος.
- Σε εφήβους ή νέους ενήλικες, μετά από λίγες εβδομάδες κακουχίας και συνοδό οξύ πλευριτικό άλγος και πυρετό.
- Όταν μια φυματιώδης κοιλότητα σε έναν ασθενή με εκτεταμένη μεταπρωτοπαθή νόσο ρήγνυται στον υπεζωκότα.
- Ως εκδήλωση της κεχροειδούς φυματίωσης σε ασθενείς με AIDS, κατάσταση η οποία γίνεται όλο και πιο συχνή.

Οι ασθενείς που πάσχουν από πνευμονία από αερόβια βακτήρια, παρουσιάζουν οξεία εμπύρετη νόσο, με πλευριτικού τύπου άλγος, απόχρεμψη και λευκοκυττάρωση. Οι ασθενείς που

πάσχουν από αναερόβια λοίμωξη παρουσιάζουν υποξεία νόσο, με απώλεια βάρους, έντονη λευκοκυττάρωση και ήπια αναιμία, ενώ συχνά διαπιστώνεται από το ιστορικό η ύπαρξη παραγόντων που προδιαθέτουν για εισρόφηση.³ Η βακτηριακή πνευμονία συνδέεται με PE στο 40% περίπου των περιπτώσεων.²

Οι κακοήθεις PE που οφείλονται σε μεταστατική νόσο αποτελούν τη δεύτερη συχνότερη αιτία εξιδρωματικής συλλογής. Ο καρκίνος του πνεύμονα, του μαστού και το λέμφωμα ευθύνονται για το 75% των συλλογών αυτών. Η πλειοψηφία των ασθενών αναφέρει δύσπνοια, η οποία είναι συχνά δυσανάλογη προς το μέγεθος της υπεζωκοτικής συλλογής. Το κακοήθες μεσοθηλίωμα αποτελεί πρωτοπαθές νεόπλασμα που προέρχεται από τα μεσοθηλιακά κύτταρα που επενδύουν την υπεζωκοτική κοιλότητα. Η πλειοψηφία τους οφείλεται σε έκθεση σε αμίαντο, ενώ η νόσος εκδηλώνεται με θωρακικό άλγος και δύσπνοια.³ Οι κακοήθεις PE είναι συνήθως, αλλά όχι πάντα αιμορραγικές, και έχουν την τάση να υποτροπιάζουν.²



Γράφημα 1. Κυριότερες αιτίες υπεζωκοτικής συλλογής στις Η.Π.Α. Βασισμένο σε δεδομένα ασθενών που υποβλήθηκαν σε θωρακοκέντηση. Δημιουργία βασισμένη σε στοιχεία από: Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician. 2006, 73(7):1211-20.

Αίτια διϋδρωματικής πλευριτικής συλλογής

<i>Αυξημένη υδροστατική πίεση</i>	<i>Αυξημένη διαπερατότητα τριχοειδών</i>
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Μικρά πνευμονικά έμβολα
Συμπιεστική περικαρδίτιδα	Μυξοίδημα
Περικαρδιακή συλλογή	
Συμπιεστική καρδιομυοπάθεια	
Μαζική πνευμονική εμβολή	
<i>Ελαττωμένη τριχοειδική πίεση</i>	<i>Αποφραγμένα πνευμονικά λεμφαγγεία</i>
Κίρρωση	Μεταμόσχευση πνεύμονα
Νεφρωσικό Σύνδρομο	
Υποσιτισμός	
Εντερίτιδα με απώλεια λευκωμάτων	
Νόσος λεπτού εντέρου	
<i>Μεταφορά από το περιτόναιο</i>	
Οποιαδήποτε αιτία ασκίτη	
Περιτοναϊκή διάλυση	
Μεταμόσχευση ήπατος	

Αίτια εξιδρωματικής πλευριτικής συλλογής

<i>Νεοπλάσματα</i>	<i>Παθήσεις της κοιλίας</i>
Μεσοθηλίωμα	Παγκρεατίτιδα
Μεταστάσεις	Ουραιμία
Λέμφωμα	Άλλες αιτίες περιτοναϊκών εξιδρωμάτων
<i>Λοιμώξεις</i>	<i>Πνευμονική εμβολή και έμφρακτο</i>
Πνευμονία, απόστημα	
Φυματίωση	
AIDS	
Υποδιαφραγματικό απόστημα	
<i>Ανοσολογικές διαταραχές</i>	<i>Άλλα αίτια</i>
Σύνδρομο μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου	Σαρκοείδωση
Ρευματοειδής αρθρίτιδα	Αντιδράσεις σε φάρμακα
Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος	Ακτινοθεραπεία
Κοκκιωμάτωση Wegener	Έκθεση σε αμιάντο

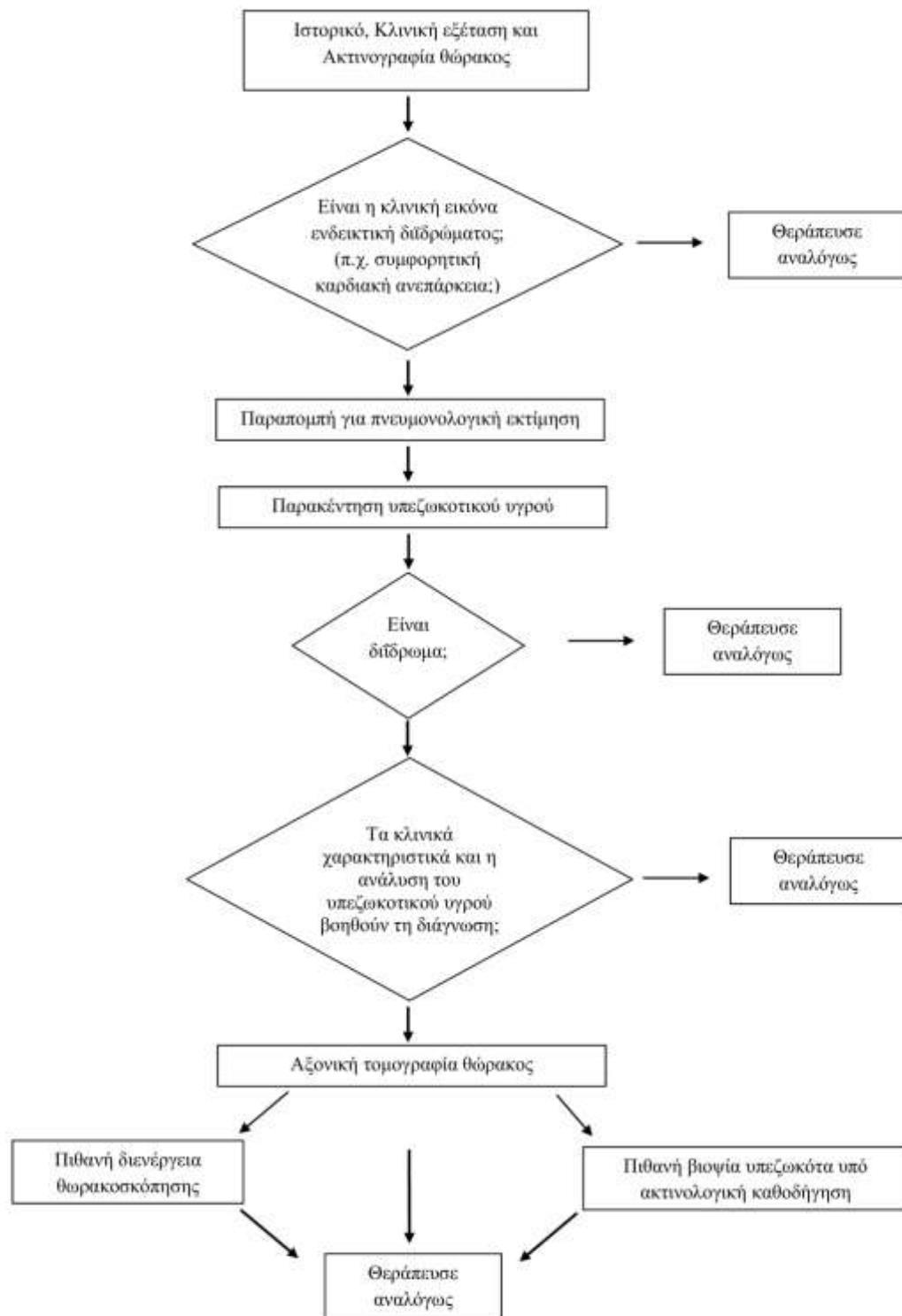
Πίνακας 1. Αίτια υπεζωκοτικών συλλογών. Ανατύπωση από: Seaton A, Seaton D, Gordon LA. Νοσήματα του αναπνευστικού, 5^η Έκδοση, 2^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2000.

2.3 Διάγνωση και Αντιμετώπιση

Η διαγνωστική προσέγγιση των PE, σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρείας Θώρακος (British Thoracic Society, BTS), συνοψίζεται στην **Εικόνα 2**.⁴ Το ιστορικό και η φυσική εξέταση έχουν κεντρικό ρόλο στην αξιολόγηση του ασθενούς με υποψία PE.⁵ Όταν λαμβάνεται το ιστορικό, ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει να δίνεται σε προηγούμενες νόσους, σε θεραπεία με φάρμακα ή ακτινοβολία, αλλά και σε συμπτώματα που δε σχετίζονται ευθέως με τη συλλογή (απώλεια βάρους, νυχτερινή εφίδρωση).² Τα συμπτώματα που σχετίζονται άμεσα με τη συλλογή μπορεί να ποικίλουν ανάλογα με την υποκείμενη αιτία, αλλά η δύσπνοια, ο βήχας και το πλευριτικό άλγος είναι συνήθη. Κατά την κλινική εξέταση των πνευμονικών πεδίων μπορεί να παρατηρηθούν, σύστοιχα της υπεζωκοτικής συλλογής, ελάττωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, ελάττωση ή απουσία των φωνητικών δονήσεων και αμβλύτητα κατά την επίκρουση του θωρακικού τοιχώματος.

Η αρχική εργαστηριακή εξέταση με την οποία διαγιγνώσκεται η PE είναι η ακτινογραφία θώρακος (**Εικόνες 3,4**). Μια μικρή ποσότητα ελεύθερου υπεζωκοτικού υγρού (περίπου 100 ml) μπορεί να φαίνεται ως άμβλυνση της πλευροδιαφραγματικής γωνίας σε προσθιοπίσθια ή πλάγια ακτινογραφία.² Οι μεγαλύτερες συλλογές εμφανίζουν πιο μεγάλη πυκνότητα στη βάση, ασαφοποιούν το διάφραγμα και δείχνουν προοδευτική μείωση της πυκνότητας καθώς προχωρούμε προς την κορυφή.² Μερικές φορές οι PE μπορεί να εγκυστωθούν και να προκαλέσουν διαγνωστικές δυσκολίες.² Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να είναι απαραίτητη μια ακτινογραφία σε πλάγια κατακεκλιμένη θέση ή μια υπερηχογραφική εξέταση.² Ωστόσο η ακτινογραφία δεν παρέχει συνήθως διαγνωστικές πληροφορίες για την αιτία της συλλογής, αν και μπορεί να υπάρξει ακτινολογική ένδειξη κεντρικής ή υπεζωκοτικής νεοπλασίας ή φυματίωσης.² Παρόλα αυτά εάν το ιστορικό, η κλινική εξέταση αλλά και η χρήση συγκεκριμένων βιοδεικτών που θα αναλυθούν στη συνέχεια δείχνουν μια ξεκάθαρη αιτία, δεν απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση και παραπομπή για πνευμονολογική εκτίμηση. Συνεπώς οι ασθενείς που ανήκουν σε αυτήν την κατηγορία θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά σε επίπεδο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ).

Σε αρκετούς ασθενείς ωστόσο, απαιτείται παραπομπή για πνευμονολογική εκτίμηση, το πρώτο βήμα της οποίας περιλαμβάνει την υπεζωκοτική παρακέντηση και αναρρόφηση υγρού.² Η καλύτερη μέθοδος είναι με τον ασθενή καθιστό και με κλίση του σώματός του προς τα εμπρός (**Εικόνες 5 και 6**). Η θέση επιλέγεται προσεκτικά, λαμβάνοντας υπ'όψιν την πιθανή θέση του διαφράγματος και την κορυφή της συλλογής. Τοπικό αναισθητικό ενίεται ενδοδερμικά, υποδόρια και εντός του μυός και στον τοιχωματικό υπεζωκότα. Εάν ο υπεζωκότας δίνει την εντύπωση ότι είναι πολύ παχυσμένος, μπορεί να χρησιμοποιηθεί βελόνα οσφυονωτιαίας παρακέντησης.



Εικόνα 2. Διαγνωστικός αλγόριθμος BTS. Ανατύπωση από: BTS Pleural Disease Guideline 2010, A Quick Reference Guide. Ημερομηνία πρόσβασης 20/07/2015 από: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pleural-disease/pleural-disease-guidelines-2010/pleural-disease-guideline-quick-reference-guide/>.



Εικόνα 3. Μονόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή δεξιά, κακοήθους αιτιολογίας. Ανατύπωση από MEDSCAPE. Ημερομηνία πρόσβασης 25/07/2015 από: <http://emedicine.medscape.com/article/299959-overview#a4>



Εικόνα 4. Μονόπλευρη υπεζωκοτική συλλογή αριστερά. Ανατύπωση από MEDSCAPE. Ημερομηνία πρόσβασης 25/07/2015 από: <http://emedicine.medscape.com/article/299959-overview>



Εικόνα 5. Κατάλληλη θέση ασθενούς, με εύκολη πρόσβαση στο 7^ο-9^ο μεσοπλευρικό διάστημα, κατά μήκος της οπίσθιας μασχαλιαίας γραμμής. Ανατύπωση από MEDSCAPE. Ημερομηνία πρόσβασης 26/07/2015 από:

<http://emedicine.medscape.com/article/80640-overview#a2>



Εικόνα 6. Διαδικασία υπεζωκοτικής παρακέντησης. Ανατύπωση από MEDSCAPE. Ημερομηνία πρόσβασης 26/07/2015 από:

<http://emedicine.medscape.com/article/80640-overview#a3>

Η προσοχή στην τεχνική της αναισθησίας, μαζί με την καθησυχαστική εξήγηση της διαδικασίας, καθιστούν την παρακέντηση ευκολότερη διαδικασία τόσο για τον ιατρό αλλά και για τον ασθενή. Προσοχή απαιτείται στην εισαγωγή της βελόνας αμέσως επάνω από την κατώτερη πλευρά, προκειμένου να αποφευχθεί βλάβη του μεσοπλευρίου νεύρου και των αγγείων, που βρίσκονται κάτω από κάθε πλευρά. Μετά από την ανεύρεση του υγρού θα πρέπει να ληφθούν αμέσως δείγματα για γενικό, βιοχημικό, κυτταρολογικό έλεγχο και καλλιέργεια. Αφού γίνει η συλλογή δειγμάτων για τη διάγνωση, καλό θα ήταν να αφαιρεθεί υγρό προκειμένου να ανακουφιστούν τα συμπτώματα. Ο πνευμοθώρακας είναι η πιο συχνή επιπλοκή της παρακέντησης του υπεζωκότα, συνήθως οφείλεται σε τρώση του πνεύμονα και μπορεί να απαιτηθεί παροχέτευσή του με σωλήνα.

Οι βιοχημικές ιδιότητες του πλευριτικού υγρού βοηθούν στη διαφοροδιάγνωση μεταξύ εξιδρώματος και διιδρώματος. Συγκεκριμένα οι εξιδρωματικές PE πληρούν τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια:

- πρωτεΐνη υπεζωκοτικού υγρού/πρωτεΐνη ορού >0,5
- LDH υπεζωκοτικού υγρού/ LDH ορού >0,6
- LDH υπεζωκοτικού υγρού μεγαλύτερη από τα 2/3 των ανωτέρων φυσιολογικών ορίων του ορού (light's criteria).⁶

Ένα δείγμα του υγρού θα πρέπει να εξετάζεται για τον τύπο των κυττάρων. Τα πολυμορφοπύρρηνα κυριαρχούν, όταν υπάρχει λοιμώδης αίτιο στον πνεύμονα ή στον υπεζωκότα, με εξαίρεση τη φυματίωση όπου κυριαρχούν τα λεμφοκύτταρα. Η εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού για κακοήθη κύτταρα μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση. Η κυτταρολογική εξέταση είναι θετική στο 60% των περιπτώσεων κακοηθών PE.⁵ Ωστόσο, θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εξέταση πριν ερμηνευτούν τα αποτελέσματα ως θετικά, καθώς τα αποφολιωμένα μεσοθηλιακά κύτταρα μπορούν να εκληφθούν λανθασμένα ως κακοήθη. Τέλος οι καλλιέργειες του υπεζωκοτικού υγρού θα πρέπει να

γίνονται ως ρουτίνα προκειμένου να καθοριστεί η θεραπεία, εάν ανευρεθεί λοίμωξη. Εάν η κλινική εξέταση και η παρακέντηση αποτύχουν να δώσουν διάγνωση, μπορεί να απαιτηθούν περαιτέρω εξετάσεις όπως αξονική τομογραφία, θωρακοσκόπηση ή βιοψία υπεζωκότα υπό ακτινολογική παρακολούθηση.⁴

Η αντιμετώπιση μιας PE εξαρτάται από την αιτία. Σε PE οφειλόμενη σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια η θεραπεία εκλογής είναι τα διουρητικά φάρμακα. Σε άλλες περιπτώσεις η αναρρόφηση είναι αρκετή για την υποχώρηση, παρ'όλο που μερικές συλλογές υποτροπιάζουν, ιδιαίτερα οι κακοήθειες.² Η θεραπεία των κακοήθων PE είναι κατά κανόνα συμπτωματική, αφού η διαπίστωση συλλογής είναι ενδεικτική διάχυτης νόσου και η πλειοψηφία των κακοηθειών που σχετίζονται με την ανάπτυξή της δεν ανταποκρίνονται στη χημειοθεραπεία.³ Οι συλλογές λοιμώδους αιτιολογίας θα πρέπει να θεραπεύονται με τα κατάλληλα αντιβιοτικά. Γενικά, τα υποτροπιάζοντα εξιδρώματα τελικά υποχωρούν μόνα τους καταλείποντας υπεζωκοτική ίνωση. Ωστόσο, καθώς αυτό μπορεί να προκαλέσει σοβαρό περιορισμό των κινήσεων του πνεύμονα, σκοπός της θεραπείας είναι να προλάβει την πάχυνση του υπεζωκότα με την έγκαιρη αναρρόφηση και την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Οι φυματιώδεις συλλογές απαιτούν αντιφυματική θεραπεία για μεγάλο χρονικό διάστημα.

2.4 Νεότεροι βιοδείκτες

Η αιτιολογική διάγνωση της PE παραμένει ένα κοινό πρόβλημα στην κλινική πράξη.⁷ Όπως αναφέρθηκε η αρχική διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει την παρακέντηση και ανάλυση των βιοχημικών, κυτταρολογικών χαρακτηριστικών του υπεζωκοτικού υγρού. Παρ'όλα αυτά η ευαισθησία των τεχνικών αυτών είναι μόνο 40-70%.⁷ Αναφορικά με τα κριτήρια Light, αν και διαθέτουν ευαισθησία ως προς την αναγνώριση εξιδρωμάτων, στερούνται ειδικότητας με αποτέλεσμα περίπου 30% των PE λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και το 20% λόγω κίρρωσης να ταξινομούνται εσφαλμένα ως εξιδρώματα.⁸ Η διαφοροδιάγνωση μεταξύ καλοήθων και κακοηθών PE μπορεί να είναι δυσχερής με τα σημερινά διαθέσιμα εργαλεία: μόνο 50-70% των ασθενών με κακοήθη PE διαγιγνώσκονται με την κυτταρολογική εξέταση του υπεζωκοτικού υγρού.⁷

Προκειμένου να διευκολυνθεί αυτή η διάκριση ένας μεγάλος αριθμός βιοδεικτών που μετρώνται τόσο στο πλάσμα όσο και στο υπεζωκοτικό υγρό μελετάται στη διεθνή βιβλιογραφία. Ο βιοδείκτης μπορεί να οριστεί ως ένα βιολογικό μόριο το οποίο ευρισκόμενο στο αίμα, σε άλλα βιολογικά υγρά ή σε ιστούς αποτελεί ένδειξη φυσιολογικής ή παθολογικής λειτουργίας του οργανισμού.⁸ Ο ιδανικός βιοδείκτης θα πρέπει να έχει τρία βασικά χαρακτηριστικά:⁸

- να είναι εύκολα μετρήσιμος σε λογικό κόστος (analytical validity)

- να παρέχει πληροφορίες οι οποίες δε δίδονται από την κλινική αξιολόγηση (clinical validity) και
- τελικά να βοηθάει στη λήψη αποφάσεων (clinical usefulness).

Επιπρόσθετα θα πρέπει να μπορεί να εφαρμοστεί σε συνθήκες γραφείου, να παράγει γρήγορα αποτελέσματα και να έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα στον πληθυσμό-στόχο προκειμένου να μειωθεί η ανάγκη για περισσότερες επεμβατικές μεθόδους, όπως η βιοψία υπεζωκότα. Οι συνηθέστεροι βιοδείκτες που βρίσκονται υπό μελέτη συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.⁹

Αναφορικά με τη μέτρηση του αμινοτελικού άκρου του εγκεφαλικού νατριουρητικού πεπτιδίου (NT-proBNP) στο υπεζωκοτικό υγρό, πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αυτός ο βιοδείκτης έχει υψηλή διαγνωστική ακρίβεια στη διάγνωση συλλογών καρδιακής αιτιολογίας.¹⁰ Η απαμινάση της αδενοσίνης (ADA) φαίνεται ότι αποτελεί μια εύκολη και φθηνή μέθοδο για τη διάγνωση της φυματιώδους πλευρίτιδας, ανεξάρτητα από την ανοσολογική κατάσταση του ασθενούς.^{11,12} Την πιθανή διαγνωστική αξία των καρκινικών δεικτών επισημαίνουν στη μελέτη τους οι Romero και συν.¹³ Τονίζουν την πιθανή αξία του προσδιορισμού στο πλάσμα των CEA, CA 15-3 και CYFRA 21-1 σε ασθενείς με υποψία συλλογής κακοήθους αιτιολογίας. Σημειώνουν δε ότι η συνδυασμένη χρήση των τριών αυτών βιοδεικτών στο πλάσμα θα καθιστούσε μη αναγκαίο τον προσδιορισμό τους στο υπεζωκοτικό υγρό.¹³ Ένας ακόμη βιοδείκτης που προτείνεται ως πιθανό χρήσιμο εργαλείο για τη διαφοροδιάγνωση των κακοήθων PE είναι ένας αναστολέας της απόπτωσης, το μόριο survivin.⁷ Οι Zou και συν. καταλήγουν στο ότι αυξημένα επίπεδα προκαλσιτονίνης είτε στο υπεζωκοτικό υγρό είτε στο πλάσμα ή αυξημένα επίπεδα CRP στο υπεζωκοτικό υγρό μπορεί να είναι ένας χρήσιμος δείκτης για τη διάγνωση λοιμωδών PE.¹⁴ Τέλος βιοδείκτες στο υπεζωκοτικό υγρό όπως οι: myeloperoxidase, matrix metalloproteinase-2, neutrophil elastase, ή η interleukin-8 έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διάκριση επιπλεγμένων και ανεπίπλεκτων παραπνευμονικών συλλογών.⁸ Προς το παρόν η διάγνωση των PE περιλαμβάνει ένα συνδυασμό παλαιών και νεότερων τεχνικών, η συνεχιζόμενη έρευνα και πρόοδος όμως είναι ενδεικτικές του γεγονότος ότι η ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού είναι ακόμη μια διαδικασία σε συνεχή εξέλιξη.¹²

Δείκτης υπεζωκοτικού υγρού	Πιθανή διαγνωστική χρήση
Απαμινάση της αδενοσίνης (ADA)	Φυματιώδης συλλογή
Αμυλάση	Παγκρεατίτιδα ή ρήξη οισοφάγου
Αντιπυρηνικά αντισώματα	Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
Χοληστερόλη/Τριγλυκερίδια	Χυλοθώρακας, Διΐδρωμα vs εξίδρωμα
Συμπλήρωμα C3/C4	Ρευματοειδής αρθρίτιδα, Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, Καρδιακή ανεπάρκεια
Κρεατινίνη	Ουρινοθώρακας
Αιματοκρίτης	Αιμοθώρακας
NT-proBNP	Καρδιακή ανεπάρκεια
Ρευματοειδής παράγοντας	Ρευματοειδής αρθρίτιδα
Καρκινικοί δείκτες <ul style="list-style-type: none"> ● CA 125 ● CEA ● CA 15-3 ● CYFRA 21-1 ● Μεσοθηλίνη 	Καρκίνος ωοθηκών Αδενοκαρκίνωμα Μεταστατικός καρκίνος μαστού Καρκίνωμα εκ πλακωδών κυττάρων Κακόηθες μεσοθηλίωμα
CRP	Παραπνευμονική συλλογή
TNF- α /IL-1 β /IL-6	Φυματιώδης συλλογή

Πίνακας 2. Πιθανή χρήση νεότερων βιοδεικτών στην αιτιολογική διάγνωση των υπεζωκοτικών συλλογών. Ανατύπωση από: McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. The use of non-routine pleural fluid analysis in the diagnosis of pleural effusion. *Respir Med.* 2010, 104(8):1092-100

2.5 Ο ρόλος του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού δείκτη (Vascular endothelial growth factor-VEGF)

Από το 1939 είχε σχηματισθεί η υπόθεση ότι οι όγκοι είναι υπεύθυνοι για την παραγωγή αγγειογενετικών παραγόντων.¹⁵ Σήμερα είναι καλά τεκμηριωμένο ότι η αγγειογένεση είναι απαραίτητη διαδικασία για την ανάπτυξη των συμπαγών όγκων.^{15,16} Η αγγειογένεση ελέγχεται διαμέσου μια ισορροπίας μεταξύ θετικών και αρνητικών ρυθμιστικών μηχανισμών, ο ακριβής συντονισμός των οποίων είναι απαραίτητος για την αγγειακή ανάπτυξη.¹⁷ Οι μηχανισμοί αυτοί εμπλέκονται σε πολλαπλά κυτταρικά μονοπάτια διαμέσου διαφόρων παραγόντων και οδηγούν στον ενδοθηλιακό κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και οργάνωση σε ένα λειτουργικό δίκτυο αγγειακών καναλιών.¹⁷ Φαίνεται ότι οι όγκοι είναι εξαρτώμενοι από την αυξημένη αγγειακή παροχή, ενώ η έρευνα πάνω σε αυτό το πεδίο οδήγησε στη μεγαλύτερη κατανόηση της λειτουργίας των προαναφερόμενων παραγόντων συμπεριλαμβανομένου και του VEGF.¹⁵ Ο VEGF αντιπροσωπεύει μια οικογένεια ενδοθηλιακών αυξητικών παραγόντων, η οποία περιλαμβάνει τους VEGF-A,-B,-C,-D,-E και τον πλακουντιακό παράγοντα ανάπτυξης.¹⁵ Ο VEGF είναι μια δισουλφιδικά συνδεδεμένη διμερής γλυκοπρωτεΐνη με ένα μοριακό βάρος από 34 έως 45 kd.¹⁸ Τουλάχιστον πέντε διαφορετικές ισομορφές του VEGF (πολυπεπτίδια με 206, 189, 165, 145, και 121 αμινοξέα) έχουν περιγραφεί στα ανθρώπινα κύτταρα.¹⁸ Φαίνεται ότι ο VEGF κατέχει σημαντικό ρόλο στην αγγειογένεση ασκώντας μια σειρά από δράσεις στο αγγειακό ενδοθήλιο, όπως η αύξηση της επιβίωσης, η διαφοροποίηση και ο πολλαπλασιασμός.

Μελέτες έχουν δείξει ότι αγγειογενετικές κυτοκίνες όπως ο VEGF και ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (basic fibroblast growth factor, bFGF), είναι μόρια που πιθανά εμπλέκονται στο σχηματισμό PE, διαμέσου νεοαγγείωσης, αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας και αιμορραγίας.¹⁹ Ο VEGF φαίνεται ότι παρουσιάζει ισχυρή αγγειοδιασταλτική επίδραση, ενώ εμφανίζει δύο κύριες λειτουργίες: αυξάνει την αγγειακή και μεσοθηλιακή διαπερατότητα και προωθεί την αγγειογένεση ειδικά στους κακοήθεις όγκους.^{20,21} Με βάση αυτές τις λειτουργίες, τα αυξημένα επίπεδα VEGF τόσο στο πλάσμα όσο και στο υπεζωκοτικό υγρό έχουν συνδεθεί όχι μόνο με συλλογές κακοήθους αιτιολογίας αλλά και λοιμώδους, όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια.²¹

Το mRNA του VEGF υπερεκφράζεται σε ένα μεγάλο αριθμό διαφορετικών τύπων καρκινικών όγκων.^{15,22} Οι παράγοντες οι οποίοι επιδρούν στην έκφραση του VEGF περιλαμβάνουν την υποξία, άλλους αυξητικούς παράγοντες, ορμονικούς καθώς και ογκογενετικούς μηχανισμούς. Ένας από τους παράγοντες που έχει μελετηθεί για το ρόλο του στη ρύθμιση των επιπέδων του VEGF είναι ο μετασχηματιστικός αυξητικός παράγοντας (transforming growth factor, TGF-β).¹⁸ Ο εν λόγω παράγοντας έχει φανεί ότι, *in vitro*, είναι ένας από τους πιο ισχυρούς διεγέρτες της παραγωγής του VEGF, ενώ *in vivo* τα αυξημένα επίπεδα του VEGF συνδέονται σημαντικά με τα επίπεδα του TGF-β.¹⁸

Ο ρόλος του VEGF στο σχηματισμό PE είναι αντικείμενο μελέτης, με πρόσφατα δεδομένα να υποστηρίζουν το ρόλο του ως σημαντικής κυτοκίνης στη παθογένεση των συλλογών. Είναι πιθανό ότι η συσσώρευση του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό επάγεται τόσο από καρκινικά κύτταρα που επινέμονται τη θωρακική κοιλότητα, όσο και μέσω εξίδρωσης του από το πλάσμα.¹⁶ Φαίνεται ότι ο VEGF μέσω της αυξημένης διαπερατότητας του ενδοθηλίου προωθεί την μετανάστευση καρκινωματοδών κυττάρων.^{15,21} Επιπρόσθετα, καρκινικά βλαστικά κύτταρα έχουν απομονωθεί από κακοήθεις υπεζωκοτικές συλλογές, εύρημα το οποίο ώθησε στην υπόθεση ότι ο VEGF μπορεί να δρα ως χημειοτακτικός παράγοντας για αυτά τα κύτταρα.¹⁵ Παρ'όλα αυτά υποδοχείς του VEGF υπάρχουν στα μεσοθηλιακά κύτταρα τόσο ενός υγιούς αλλά και ενός νοσούντος υπεζωκότος.¹⁸ Κατά συνέπεια, αυξημένα επίπεδα VEGF έχουν ανευρεθεί σε PE τόσο καλοήθους όσο και κακοήθους προελεύσεως.²⁰ Επίσης υψηλά επίπεδα του παράγοντα έχουν ανευρεθεί και σε άλλες εξιδρωματικές συλλογές κυρίως λοιμώδους αιτιολογίας.¹⁸

Αρκετές μελέτες μέχρι σήμερα έχουν ασχοληθεί με τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό, αλλά και στο πλάσμα ασθενών με PE. Οι Ruiz και συν. κατέληξαν στο ότι τα επίπεδα του VEGF στις εξιδρωματικές συλλογές είναι περισσότερο αυξημένα με στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με τις διϊδρωματικές.¹⁹ Στη μελέτη των Kishiro και συν. τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα που δεν ελάμβαναν θεραπεία ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα αντίστοιχα υγιών ασθενών, καθώς και πέντε φορές υψηλότερα σε σχέση με τα επίπεδα των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα υπό θεραπευτική αγωγή.¹⁶ Επιπρόσθετα οι ασθενείς με καλοήθη πάθηση του αναπνευστικού συστήματος είχαν υψηλότερα επίπεδα VEGF πλάσματος συγκριτικά με τους υγιείς.¹⁶ Τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα ήταν 25 φορές υψηλότερα συγκριτικά με τους ασθενείς με ενεργό λοίμωξη του αναπνευστικού.¹⁶ Η ταυτόχρονη μέτρηση του VEGF και του TNF-α στο υπεζωκοτικό υγρό αυξάνει τη διαφοροδιαγνωστική δυνατότητα μεταξύ φυματιώδους και κακοήθους προέλευσης της συλλογής.²¹

Σημαντικό επίσης είναι το γεγονός ότι η υπερέκφραση του VEGF από καρκινικά κύτταρα έχει συνδεθεί με πτωχή πρόγνωση σε καρκίνο του παγκρέατος, του στομάχου, του κόλου, του πνεύμονα, του μαστού και του προστάτη.¹⁵ Ακόμη, υπάρχει ένα εκτεταμένο σώμα δεδομένων που τεκμηριώνει ότι η αναστολή της δραστηριότητας του VEGF έχει σαν αποτέλεσμα την καταστολή της ανάπτυξης μιας ευρείας ποικιλίας καρκινικών κυττάρων σε μοντέλα ποντικών.²² Ως εκ τούτου αναστολείς του VEGF έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία κακοηθειών του πνεύμονα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα έως τώρα.²³

Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του VEGF περιμένει να τεκμηριωθεί, εντούτοις το μόριο αυτό φαίνεται να είναι ένα υποσχόμενο εργαλείο για τη διάγνωση, την πρόγνωση αλλά και τη θεραπεία των ασθενών που παρουσιάζονται με PE. Ιδιαίτερα σημαντική θα μπορούσε να είναι και η

χρησιμοποίησή του στην αρχική αξιολόγηση των ασθενών με ΡΕ που εμφανίζονται σε δομές της ΠΦΥ.

3. Βασικές αρχές και φιλοσοφία της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης

Στη σύγχρονη εποχή της έρευνας η πιστοποίηση ή μη ενός δεδομένου ή μιας παρέμβασης πραγματοποιείται σε πολλές και επαναλαμβανόμενες μελέτες. Η ανάγκη για έγκυρες και έγκαιρες αποφάσεις τόσο σε θέματα δημόσιας υγείας όσο και στην καθημερινή κλινική πρακτική, καθώς και η ολοένα αυξανόμενη πληροφορία σχετικά με τις διάφορες επιστημονικές υποθέσεις, καθιστούν απαραίτητη τη σύνθεση των αποτελεσμάτων που προέρχονται από την πληθώρα των μελετών που διεξάγονται.²⁴ Πριν το 1990, η σύνθεση των δεδομένων διαφορετικών μελετών ήταν ο κύριος σκοπός των αφηγηματικών ανασκοπήσεων (narrative review).²⁵ Ένας ειδικός/εμπειρογνώμονας σε κάποιο επιστημονικό πεδίο αναλάμβανε την εύρεση των ερευνητικών δεδομένων που απαντούν σε ένα ερευνητικό ερώτημα, την περιγραφική σύνθεσή τους και την εξαγωγή συμπερασμάτων.²⁵ Η πρακτική όμως αυτή είχε αρκετούς περιορισμούς που μείωναν την αντικειμενικότητα των ανασκοπήσεων. Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των αφηγηματικών ανασκοπήσεων περιλαμβάνουν: 1) τον υποκειμενικό τρόπο με τον οποίο ο ερευνητής επιλέγει τις μελέτες, 2) την ανομοιογένεια στην ποσότητα και τον τρόπο λήψης των πρωτογενών δεδομένων, 3) τη μη ύπαρξη σε όλες τις μελέτες των απαιτούμενων δεδομένων για την πραγματοποίηση της ανασκόπησης και 4) την εσφαλμένη ερμηνεία της έκβασης.²⁴

Λόγω αυτών των περιορισμών από το 1990 και μετά η χρήση της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης άρχισε να αναπτύσσεται. Η συστηματική ανασκόπηση αποτελεί τη θεωρητική διαδικασία καθορισμού με ορισμένα κριτήρια των καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένων μελετών σχετικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση.²⁴ Τα κυριότερα βήματα της συστηματικής ανασκόπησης είναι τα εξής:²⁴

- Διατύπωση της επιστημονικής υπόθεσης. Η διατύπωση μιας σαφούς επιστημονικής υπόθεσης που αφορά στη σχέση μεταξύ μιας παρέμβασης και ενός αποτελέσματος, λαμβάνοντας υπ' όψιν και την ύπαρξη τυχόν συγχυτικών παραγόντων, αποτελεί το πρώτο βήμα μιας συστηματικής ανασκόπησης. Το πλέον σημαντικό σε μια συστηματική ανασκόπηση είναι ο σωστός σχεδιασμός του πρωτοκόλλου της ανασκόπησης και έπειτα η αυστηρή εφαρμογή του.
- Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού μελετών. Στο πρωτόκολλο μιας συστηματικής ανασκόπησης καθορίζονται με σαφήνεια τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών, έτσι ώστε να προκύψουν οι πλέον κατάλληλες, τα αποτελέσματα των οποίων θα

χρησιμοποιηθούν στη μετα-ανάλυση. Τα κριτήρια πρέπει να είναι αντικειμενικά και επιστημονικά και όχι να αποβλέπουν στη διευκόλυνση των ερευνητών.

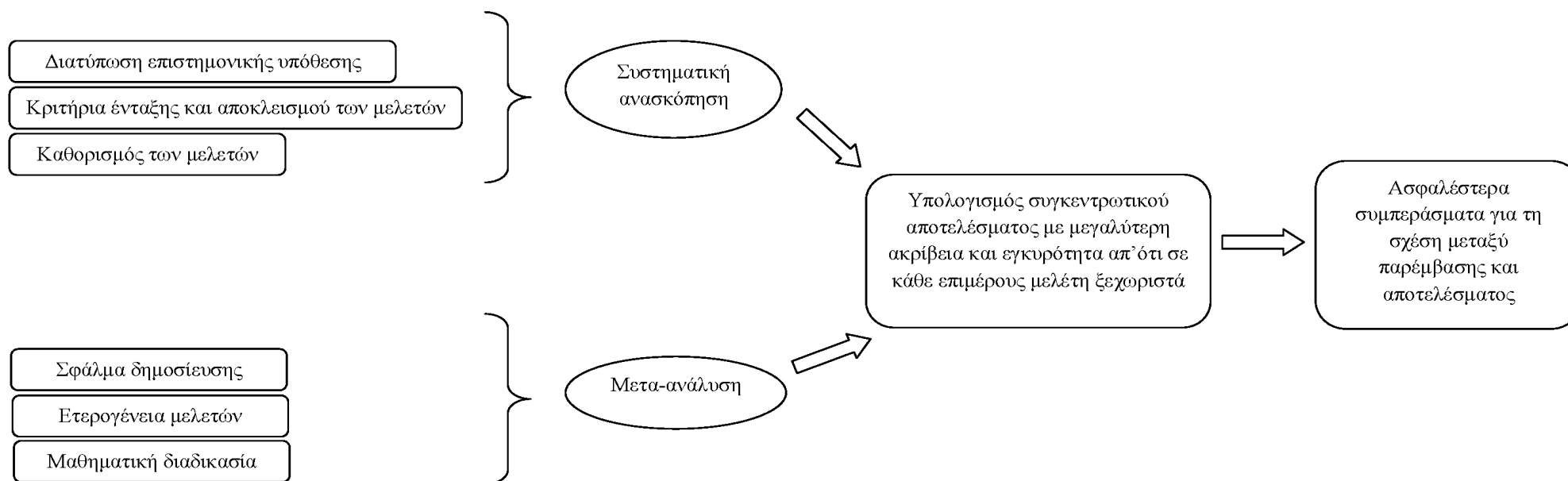
- Καθορισμός των μελετών. Ο σκοπός της διαδικασίας αναζήτησης των μελετών είναι, αρχικά, η αναγνώριση όλων των σχετικών μελετών που θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν στην ανασκόπηση. Είναι απαραίτητο να καθορίζεται αναλυτικά και με σαφήνεια η στρατηγική αναζήτησης των κατάλληλων μελετών, έτσι ώστε να είναι δυνατή τόσο η επανάληψη της ανασκόπησης από άλλους ερευνητές όσο και η εκτίμηση της εξωτερικής εγκυρότητας (external validity). Η αναζήτηση και η εύρεση όλων των μελετών που θα πρέπει να συμπεριληφθούν είναι μια εξαιρετικά χρονοβόρα και επίπονη διαδικασία, ιδιαίτερα στην περίπτωση που ο αριθμός των συναφών μελετών είναι μεγάλος.

Στοιχείο-κλειδί στη πλειοψηφία των συστηματικών ανασκοπήσεων είναι η στατιστική σύνθεση των δεδομένων, διαδικασία γνωστή ως μετα-ανάλυση.²⁵ Η μετα-ανάλυση δηλαδή, περιλαμβάνει το συνδυασμό, με μαθηματικό τρόπο, των αποτελεσμάτων των μελετών που επιλέχθηκαν κατά τη συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, έτσι ώστε να εξαχθεί ένα συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.²⁴ Με τον τρόπο αυτό η μετα-ανάλυση οδηγεί στον υπολογισμό ενός αποτελέσματος με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα από κάθε μελέτη χωριστά. Πριν την πραγματοποίηση της μετα-ανάλυσης απαιτείται η εκτίμηση του σφάλματος δημοσίευσης με συγκεκριμένες μεθόδους (publication bias). Το σφάλμα δημοσίευσης μπορεί να οφείλεται σε διάφορους λόγους μεταξύ των οποίων: 1) στο γεγονός ότι τα περισσότερα περιοδικά δημοσιεύουν συχνότερα μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έναντι αυτών που καταλήγουν σε αρνητικά ευρήματα ή ακόμα και οι ίδιοι οι ερευνητές αποστέλλουν συχνότερα προς κρίση μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα, 2) στο ότι μελέτες που καταλήγουν σε θετικά ευρήματα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εντοπιστούν κατά τη διαδικασία της συστηματικής ανασκόπησης ή 3) στο ότι ορισμένες μελέτες δεν αποστέλλονται ποτέ ή τελικά δε δημοσιεύονται και ιδιαίτερα εκείνες που δεν καταλήγουν σε θετικά ευρήματα.²⁴ Η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης αποτελεί συστηματικό σφάλμα που οπωσδήποτε μειώνει σημαντικά την εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης.²⁴

Επιπρόσθετα η ακρίβεια και η εγκυρότητα μιας μετα-ανάλυσης εξαρτώνται σημαντικά από το βαθμό στον οποίο οι επιμέρους μελέτες είναι αρκετά ομοιογενείς μεταξύ τους, έτσι ώστε τα αποτελέσματά τους να μπορούν να συνδυαστούν. Η ύπαρξη ομοιογένειας εξαρτάται, μεταξύ άλλων, από το μεθοδολογικό σχεδιασμό των μελετών, τους μελετώμενους πληθυσμούς και από τον τρόπο μέτρησης της παρέμβασης και του αποτελέσματος. Η απόφαση για το πιο μαθηματικό μοντέλο θα χρησιμοποιηθεί τελικά για τη μετα-ανάλυση εξαρτάται από την ύπαρξη ομοιογένειας ή ετερογένειας. Κατά συνέπεια αν υπάρχει ομοιογένεια μεταξύ των μελετών εφαρμόζεται το μοντέλο των σταθερών αποτελεσμάτων (fixed-effects model), ενώ αν διαπιστωθεί ετερογένεια εφαρμόζεται το μοντέλο των τυχαίων αποτελεσμάτων (random-effects model).²⁵ Οι μαθηματικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται

στη μετα-ανάλυση αποτελούν επεκτάσεις εκείνων που χρησιμοποιούνται στις πρωτογενείς μελέτες και χρησιμοποιούνται για να απαντήσουν στα ίδια ερωτήματα με αυτά που θέτονται και στις πρωτογενείς μελέτες.

Συμπερασματικά η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση αποτελούν το πρώτο και το δεύτερο βήμα, αντίστοιχα, μιας διαδικασίας συνδυασμών των αποτελεσμάτων ενός αριθμού μελετών αναφορικά με μια συγκεκριμένη επιστημονική υπόθεση, με σκοπό τον υπολογισμό με μεγαλύτερη ακρίβεια και εγκυρότητα ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος (**Εικόνα 7**).²⁴



Εικόνα 7. Διαδικασία υπολογισμού ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος μέσω της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Ανατύπωση από: Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2009, 26(6):826-841.

Ειδικό Μέρος

1. Σκοπός

Η PE αποτελεί απότοκο και επιπλοκή μεγάλου αριθμού νοσημάτων. Η διάγνωση της αιτιολογίας της PE πολλές φορές δεν είναι ξεκάθαρη και μπορεί να απαιτεί την υποβολή του ασθενούς σε επεμβατικές μεθόδους, όπως για παράδειγμα η βιοψία του υπεζωκότα. Κατά συνέπεια εναλλακτικές τεχνικές που να επιτρέπουν την ταχεία και ακριβή διάγνωση είναι πολύ αναγκαίες. Στη διεθνή επιστημονική κοινότητα ένας ικανός αριθμός βιοδεικτών έχει προταθεί για την υποβοήθηση της διαφοροδιάγνωσης μεταξύ κακοήθων και καλοήθων PE. Μεταξύ αυτών ο VEGF έχει κεντρίσει το ενδιαφέρον για τον κεντρικό ρόλο του στην προαγωγή της αγγειογένεσης, στην αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και τελικά στο σχηματισμό και στη συσσώρευση του υπεζωκοτικού υγρού.

Σκοπός της προτεινόμενης εργασίας ήταν η διερεύνηση του ρόλου του VEGF στη διαφοροδιάγνωση των αιτιών της PE ενηλίκων ασθενών. Για τον σκοπό πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση προκειμένου να αξιοποιηθεί κατάλληλα το σύνολο των μελετών που υπάρχουν στο συγκεκριμένο πεδίο και να εξαχθούν ασφαλή και έγκυρα συμπεράσματα. Συγκεκριμένα διερευνήθηκε αν τα αυξημένα επίπεδα του VEGF στο αίμα και στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών που παρουσιάζονται με PE, συνδέονται με αυξημένη πιθανότητα συλλογής κακοήθους αιτιολογίας. Δευτερεύον στόχος ήταν να εκτιμηθεί ο βαθμός στον οποίο ο VEGF θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο βιοδείκτη για τη διερεύνηση ασθενών με πρωτοεμφανισθείσα PE που προσέρχονται για αρχική αντιμετώπιση σε δομές της ΠΦΥ.

2. Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε προϊόν συστηματικής ανασκόπησης μελετών και μετα-ανάλυσης των δεδομένων τους. Όλα στα στάδια της έρευνας και οι αποφάσεις ήταν σύμφωνες με τις οδηγίες του εγχειριδίου της Cochrane Library για συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.²⁶ Επιπρόσθετα η παρουσίαση έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της δήλωσης PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, που έχει σαν σκοπό τη διασφάλιση μιας σαφούς παρουσίασης (τι σχεδιάστηκε, τι επιτεύχθηκε και τι αποτελέσματα υπήρξαν) και την τυποποίηση των βημάτων που απαιτούνται για τη διενέργεια μιας συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης.²⁷ Ουσιαστικά πρόκειται για μία προκαθορισμένη λίστα με 27 προαπαιτούμενα στοιχεία και ένα διάγραμμα ροής 4 φάσεων, που παρέχουν σαφή καθοδήγηση στους ερευνητές έτσι ώστε να διασφαλίζεται η ακεραιότητα της έρευνας.²⁷

2.1 Στρατηγική αναζήτησης μελετών και καθορισμός των κριτηρίων αποκλεισμού

Η μέθοδος της αναζήτησης και των κριτηρίων αποκλεισμού των μελετών είχαν καθοριστεί και τεκμηριωθεί εκ των προτέρων στο ερευνητικό πρωτόκολλο της μελέτης. Διενεργήθηκε εκτενής αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις MEDLINE, SCOPUS και Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) από την ίδρυση των βάσεων έως τον Ιούνιο 2015. Η βάση MEDLINE περιέχει πάνω από 16 εκατομμύρια άρθρα, η βάση SCOPUS πάνω από 33 εκατομμύρια, ενώ η βάση CENTRAL πάνω από 530.000 μελέτες.²⁶ Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά και συνδυασμοί τους για την αναζήτηση σε όλες τις βιβλιογραφικές βάσεις: «pleural effusion», «Vascular Endothelial Growth Factor», «malignant pleural effusion», «benign pleural effusion», «diagnosis», «angiogenesis», «serum», «tuberculous pleurisy», «heart failure», «lung cancer», «metastatic cancer». Από τα άρθρα που προέκυψαν έγινε δευτερογενής αναζήτηση βιβλιογραφίας. Δε διενεργήθηκε αναζήτηση για ανέκδοτη βιβλιογραφία.

Η αρχική αναζήτηση συμπεριέλαβε μελέτες όλων των τύπων, οι οποίες αφορούσαν σε μετρήσεις του VEGF είτε στο υπεζωκοτικό υγρό είτε/και στο πλάσμα ενηλίκων ασθενών που παρουσιάζονταν σε δομές υγείας με αδιάγνωστες PE και τελικά σε σύγκριση των τιμών αυτών με την τελική διάγνωση των ασθενών. Ως κριτήρια αποκλεισμού των μελετών καθορίστηκαν τα εξής: μη ύπαρξη των απαραίτητων δεδομένων για τη διεξαγωγή της ανασκόπησης (για παράδειγμα μελέτες που δεν περιέχουν αριθμητικά δεδομένα για τα επίπεδα VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ή στο πλάσμα), μελέτες που δεν περιλαμβάνουν ασθενείς αλλά διενεργούνται αποκλειστικά εργαστηριακά, μελέτες που περιλαμβάνουν παιδιατρικούς πληθυσμούς, μελέτες που έχουν μικρό αριθμό ασθενών (≤ 10), αδυναμία εντοπισμού του πλήρους κειμένου της μελέτης, γλώσσα έταιρη της αγγλικής.

2.2 Τελική επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων

Η τελική επιλογή των μελετών έγινε ανεξάρτητα από δύο ερευνητές, δηλαδή από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια και τον επιβλέποντα καθηγητή, με βάση τα ως άνω αναφερόμενα προκαθορισμένα κριτήρια. Η εξαγωγή των δεδομένων από τις μελέτες που τελικά συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση έγινε χειροκίνητα από την μεταπτυχιακή φοιτήτρια, ενώ στη συνέχεια εξετάστηκε η ορθότητά τους από τον επιβλέποντα καθηγητή. Η αφαίρεση των διπλότυπων (duplicates) έγινε με τη βοήθεια προγράμματος διαχείρισης βιβλιογραφικών αναφορών (EndNote[®] X5, © Thomson Reuters). Από κάθε μελέτη κατεγράφησαν τα εξής στοιχεία: χώρα και χρόνος διεξαγωγής, σχεδιασμός, μέγεθος δείγματος και ομάδες ασθενών, διαγνωστικές διαδικασίες και εργαστηριακές μέθοδοι ανάλυσης δειγμάτων και τέλος το μέγεθος του αποτελέσματος (effect size,

EF) και τα καταληκτικά σημεία (μέση τιμή ή διάμεσος των επιπέδων του VEGF και σύγκριση των τιμών αυτών μεταξύ των ομάδων των ασθενών).

2.3 Έλεγχος ποιότητας των επιμέρους μελετών

Γενικά προβλήματα και αστοχίες σχετικά με το σχεδιασμό και την εκτέλεση των μελετών, εγείρουν ερωτήματα σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων τους. Κατά συνέπεια η αξιολόγηση της εγκυρότητας των μελετών που θα συμπεριληφθούν σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση είναι σημαντική και μπορεί να επηρεάσει τόσο την ανάλυση, την ερμηνεία αλλά και τα συμπεράσματα της ανασκόπησης.²⁶ Υπό αυτό το πρίσμα η εκτίμηση του κίνδυνου σφάλματος (risk of bias) ή η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών (quality assessment) είναι απαραίτητα βήματα. Το σφάλμα (bias) είναι ένα συστηματικό λάθος ή απόκλιση από την αλήθεια που αφορά στα αποτελέσματα ή συμπεράσματα. Το σφάλμα μπορεί να οδηγήσει είτε σε υποεκτίμηση ή υπερεκτίμηση της πραγματικής επίδρασης της παρέμβασης μιας μελέτης. Από την άλλη η αξιολόγηση της ποιότητας αναφέρεται στον βαθμό στον οποίο οι συγγραφείς μιας μελέτης πραγματοποίησαν την έρευνά τους με τα υψηλότερα δυνατά πρότυπα.²⁴ Αναφορικά με τα εργαλεία για τον έλεγχο του σφάλματος και της ποιότητας στις τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές (randomized clinical trials), υπάρχουν αρκετά που προτείνονται στη διεθνή βιβλιογραφία, ενώ τα δεδομένα είναι περιορισμένα για τις μη τυχαιοποιημένες μελέτες (non-randomized clinical trials).

Μετά από τη συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την έρευνά μας ήταν φανερό ότι οι μελέτες οι οποίες υπήρχαν στον συγκεκριμένο τομέα ήταν κατ'αποκλειστικότητα μη τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι μη τυχαιοποιημένες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μελετών κοόρτης (cohort studies) και των ασθενών-μαρτύρων (case-control studies), έχουν δυσκολίες στην εκτέλεση και στη διεξαγωγή τους. Ένα από τα χρήσιμα εργαλεία για την αξιολόγηση της ποιότητας των μη τυχαιοποιημένων μελετών που πρόκειται να χρησιμοποιηθούν σε μια συστηματική ανασκόπηση είναι η κλίμακα Newcastle-Ottawa (Newcastle-Ottawa scale, NOS) (Παράρτημα).²⁸ Διαμέσου ενός «συστήματος απονομής αστεριών», κάθε μελέτη κρίνεται σε τρεις ευρείες κατηγορίες: την επιλογή των ομάδων μελέτης (selection of study groups), τη συγκρισιμότητα των ομάδων (comparability of study groups) και της επιβεβαίωσης των καταληκτικών σημείων (ascertainment of either the exposure or outcome). Ο μέγιστος αριθμός αστεριών που μπορεί να αποδοθεί σε μια μελέτη είναι εννέα, ενώ ακόμη δεν έχει καθοριστεί επίσημα το κατώφλι πάνω από το οποίο μια μελέτη θα θεωρείται υψηλής ποιότητας. Όμως, με βάση μελέτες που έχουν ήδη χρησιμοποιήσει την κλίμακα, αποφασίσαμε να θέσουμε ως όριο υψηλής ποιότητας τα οχτώ αστέρια. Κατά αυτόν τον τρόπο μελέτες με επτά ή λιγότερα αστέρια θεωρήθηκαν χαμηλής ποιότητας μελέτες.

2.4 Στατιστική ανάλυση

Αρχικό βήμα ήταν ο καθορισμός των ομάδων των ασθενών. Επελέγη για τους σκοπούς της έρευνας οι ομάδες αυτές να είναι οι εξής: ασθενείς με PE καλοήθους αιτιολογίας, την οποία αναφέρουμε ως BPE (Benign Pleural Effusion) και ασθενείς με PE κακοήθους αιτιολογίας, η οποία αναφέρεται ως MPE (Malignant Pleural Effusion). Σε περιπτώσεις μελετών όπου υπήρχαν περισσότερες ομάδες ασθενών, οι σχετικές μεταξύ τους συμπύχθηκαν σε μία. Για παράδειγμα: μελέτη ανέφερε μια ομάδα ασθενών με PE λόγω καρδιακής ανεπάρκειας και μια με συλλογή λόγω λοίμωξης. Αυτές οι δύο ομάδες συμπύχθηκαν και σχηματίστηκε η ομάδα ασθενών με BPE. Προκειμένου αυτό να γίνει εφικτό, ακολουθήσαμε τις οδηγίες του Cochrane Handbook for Meta-analysis, ενώ ο μαθηματικός τύπος που χρησιμοποιήθηκε δίνεται στην **Εικόνα 8**.²⁶

	Group 1 (e.g. males)	Group 2 (e.g. females)	Combined groups
Sample size	N_1	N_2	$N_1 + N_2$
Mean	M_1	M_2	$\frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$
SD	SD_1	SD_2	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

Εικόνα 8. Μέθοδος για το συνδυασμό ομάδων. Higgins JPT, Green S. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, United Kingdom, Ιατρικές Εκδόσεις Wiley, 2008.

Χρησιμοποιήσαμε το μοντέλο των τυχαίων αποτελεσμάτων για τον υπολογισμό του συγκεντρωτικού αποτελέσματος, λαμβάνοντας έτσι υπόψη τη μεταβλητότητα μεταξύ των διάφορων μελετών. Επιλέξαμε αυτό το μοντέλο, λόγω της αναμενόμενης σημαντική ετερογένειας μεταξύ των μελετών που συμπεριλάβαμε αφορά τόσο τις υπό μελέτη ομάδες, όσο και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την εξαγωγή των αποτελεσμάτων (για παράδειγμα διαφορετικές τεχνικές μέτρησης ή διακυμάνσεις στις τιμές του VEGF).²⁵ Οι Borestein και συν. σχολιάζουν ότι η απόφαση για τη διενέργεια της μετα-ανάλυσης εξαρτάται από την υπόθεση ότι οι μελέτες που έχουν

συγκεντρωθεί από τη βιβλιογραφία έχουν αρκετά κοινά μεταξύ τους, αλλά γενικά δε μπορεί να υποθεθεί ότι είναι πανομοιότυπες και μοιράζονται ακριβώς το ίδιο EF.²⁵ Όταν τα δεδομένα συλλέγονται από μελέτες οι οποίες έχουν διεξαχθεί από διαφορετικές ερευνητικές ομάδες, είναι απίθανο αυτές οι μελέτες να είναι ισοδύναμες. Αντίθετα αυτό που αναμένεται είναι να υπάρχουν διαφορές στα υποκείμενα ή τις παρεμβάσεις μεταξύ των μελετών, με αποτέλεσμα το μοντέλο των τυχαίων αποτελεσμάτων να είναι η κατάλληλη επιλογή.

Χρησιμοποιώντας το παραπάνω μοντέλο υπολογίσαμε την τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference, SMD) και το 95% διάστημα εμπιστοσύνης (confidence interval, CI) των συγκεντρωτικών επιπέδων του VEGF μεταξύ της ομάδας ασθενών με MPE και της ομάδας με BPE. Οι υπολογισμοί έγιναν με βάση τις επιμέρους μέσες τιμές (means, M) και τυπικές αποκλίσεις (standard deviations, SD) των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση.

Το επόμενο σημαντικό βήμα στη στατιστική ανάλυση είναι η εκτίμηση της ύπαρξης ετερογένειας. Η διακύμανση που παρατηρούμε στα αποτελέσματα των μελετών εμπεριέχει τόσο την αληθινή ετερογένεια στα EF όσο και το τυχαίο σφάλμα. Αρχικά χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό δείκτη Q, ο οποίος ουσιαστικά ελέγχει την εξής μηδενική υπόθεση: «όλες οι μελέτες έχουν κοινό EF» και άρα $p < 0.05$ είναι ενδεικτικό ετερογένειας. Στη συνέχεια χρησιμοποιήσαμε το στατιστικό δείκτη I^2 προκειμένου να εκτιμηθεί το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης που οφείλεται σε αληθινή ετερογένεια. Τιμές 25%, 50% και 75% είναι ενδεικτικές χαμηλής, μέτριας και υψηλής ετερογένειας, αλλά η ερμηνεία αυτών των αποτελεσμάτων εξαρτάται από πολλούς παράγοντες.

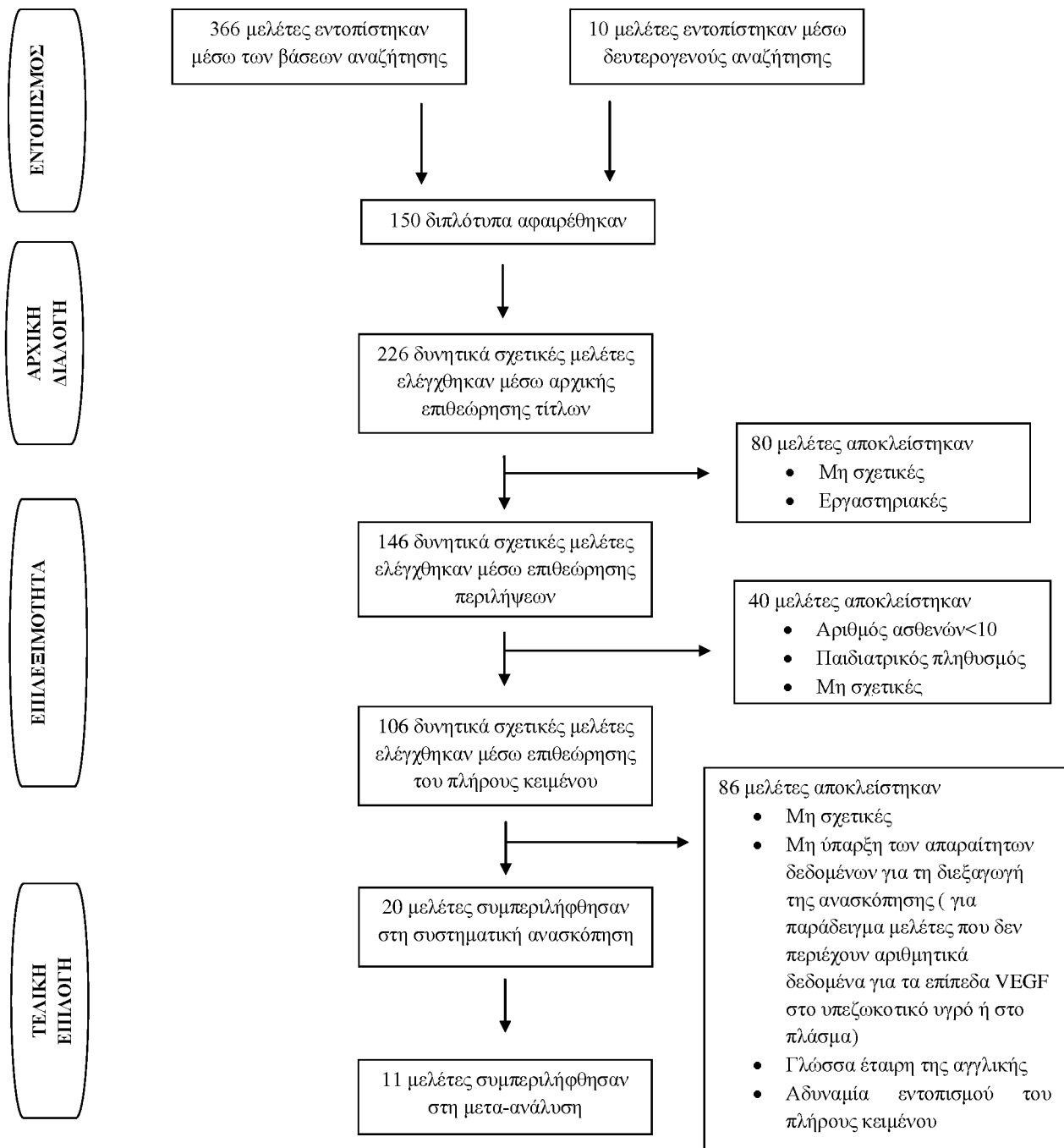
Για την εκτίμηση ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης αξιολογήσαμε αρχικά το «διάγραμμα-χωνί» (funnel plot), του οποίου όμως η ερμηνεία είναι σε σημαντικό βαθμό υποκειμενική. Κατά συνέπεια χρησιμοποιήσαμε το Egger's test για να αξιολογήσουμε ποσοτικά την ύπαρξη ασυμμετρίας στο «διάγραμμα-χωνί» και να απαντήσουμε στην ερώτηση «Υπάρχει ένδειξη ύπαρξης σφάλματος δημοσίευσης;». Εύρεση $p < 0.05$ επιβεβαιώνει την ασυμμετρία στο «διάγραμμα-χωνί» και την ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης. Η επόμενη ερώτηση που θα πρέπει να απαντηθεί είναι η εξής: «Οφείλεται το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης καθ'ολοκληρίαν στο σφάλμα δημοσίευσης;». Για την απάντηση σε αυτό το ερώτημα υπολογίσαμε με τη μέθοδο Rosenthal's fail-safe N, τον αριθμό των επιπρόσθετων μελετών που θα απαιτούνταν προκειμένου να αλλάξει το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης. Τέλος απαντήσαμε στην ερώτηση «τι αντίκτυπο θα έχει το σφάλμα δημοσίευσης, εάν υπάρχει, πάνω στο αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης» με τη μέθοδο Duval and Tweedie's Trim and Fill. Η μέθοδος αυτή, μέσω αφαίρεσης και αντικατάστασης των μελετών που προκαλούν ασυμμετρία, ουσιαστικά υπολογίζει ένα «αμερόληπτο αποτέλεσμα»

Θέσαμε την τιμή $p < 0.05$ (two-tailed P value) ως κατώφλι για τη στατιστική σημαντικότητα. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο για μετα-αναλύσεις Comprehensive Meta-Analysis, version 2.2.064 (Biostat, Englewood, USA).

3. Αποτελέσματα

3.1 Επιλογή μελετών

Ένας συνολικός αριθμός 20 μελετών εντοπίστηκε και συμπεριελήφθη τελικά στη συστηματική ανασκόπηση, ενώ οι 11 από αυτές στη μετα-ανάλυση.^{17,21,29-46} Η έρευνα στις βάσεις δεδομένων (MEDLINE, SCOPUS, CENTRAL) καθώς και η δευτερογενής αναζήτηση βιβλιογραφίας απέδωσαν συνολικά 376 μελέτες, από τις οποίες 150 διπλότυπες αφαιρέθηκαν. Από αυτές, 80 μελέτες αποκλείστηκαν μετά την αρχική ανάγνωση των τίτλων τους και επιπρόσθετες 40 μετά την ανάγνωση των περιλήψεών τους, λόγω εμφανούς απόκλισης από τα κριτήρια ένταξης της μελέτης μας. Συνολικά 106 μελέτες επιλέχθηκαν για ανάγνωση του πλήρους κειμένου τους. Από αυτές 86 απορρίφθηκαν διότι ικανοποιούσαν τα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης μας. Η στρατηγική αναζήτησης και επιλεξιμότητας των μελετών περιγράφεται στο τεσσάρων φάσεων διάγραμμα ροής σύμφωνα με τις οδηγίες PRISMA (Εικόνα 9).²⁷



Εικόνα 9. Διάγραμμα ροής τεσσάρων φάσεων της παρούσας μελέτης.

3.2 Χαρακτηριστικά και ποιότητα των επιλεγμένων μελετών

Από τις 20 μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση οι 19 ήταν μελέτες κοόρτης, ενώ μία είχε σχεδιασμό μελέτης ασθενών-μαρτύρων. Συνολικά οι μελέτες περιελάμβαναν 1.696 ασθενείς προσερχόμενοι σε μονάδες υγείας με πρωτοεμφανιζόμενη PE. Το κυριότερο κριτήριο ένταξης των ασθενών σε όλες τις μελέτες ήταν η μη ύπαρξη διάγνωσης για την προέλευση της PE. Όλες οι μελέτες αξιολόγησαν τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό του συνόλου των ασθενών που συμπεριέλαβαν, ενώ 10 από αυτές αξιολόγησαν ταυτόχρονα και τα επίπεδά του στο πλάσμα τους. Σε γενικές γραμμές το σύνολο των μελετών συνέκρινε τα επίπεδα του VEGF μεταξύ ομάδων ασθενών με διαφορετικής αιτιολογίας PE. Στην πλειοψηφία των μελετών τις συγκρινόμενες ομάδες αποτελούσαν ασθενείς με MPE (ανεξαρτήτου αιτιολογίας) και ασθενείς με BPE (ανεξαρτήτου αιτιολογίας).^{29,32,37,40,41,45,46} Τα επίπεδα του VEGF αποτελούν συνεχή δεδομένα. Κατά συνέπεια στο σύνολο των μελετών αναφέρεται είτε η μέση τιμή είτε η διάμεσος του VEGF, ενώ οι μονάδες μέτρησης ήταν είτε pg/ml είτε ng/L.

Αναφορικά με την ποιότητα των μελετών, οι μισές (10) χαρακτηρίστηκαν ως χαμηλής ποιότητας με τη βοήθεια της κλίμακας NOS.^{17,29,30,32,33,36,38,39,45,46} Το πρόβλημα στις συγκεκριμένες μελέτες ήταν δεν τηρούσαν καμία προϋπόθεση για τη δεύτερη κατηγορία αξιολόγησης της ποιότητας, δηλαδή τη συγκρισιμότητα μεταξύ των ομάδων. Πιο αναλυτικά κανένας συγχυτικός παράγοντας (ηλικία, φύλο, καπνιστική συνήθεια κ.ά.) δε λήφθηκε υπ' όψιν κατά τη στατιστική ανάλυση και κατά συνέπεια στα αποτελέσματα τους ενδέχεται να περιέχεται σφάλμα. Παρ' όλα αυτά συμπεριλάβαμε τις μελέτες αυτές στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση, διότι παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για το υπό έρευνα ερώτημά μας αλλά κυρίως διότι το παρατηρούμενο EF τους είναι στην ίδια κατεύθυνση με αυτό των υψηλής ποιότητας μελετών. Τα χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση αναφέρονται στον **Πίνακα 3**.

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση.

Πρώτος συγγραφέας, Έτος (Χώρα)	Σχεδιασμός μελέτης	Περιγραφή συμμετεχόντων	Παρέμβαση	Καταληκτικά σημεία	Έλεγχος ποιότητας
Thickett και συν, 1999 (Ηνωμένο Βασίλειο)	Μελέτη κοόρτης	78 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE [!] μεταξύ ασθενών με MPE ^v και ασθενών BPE ^Δ	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα - • Καταληκτικό σημείο *** <p>Σύνολο Χαμηλής ποιότητας</p>
Yanagawa και συν., 1999 (Ιαπωνία)	Μελέτη κοόρτης	111 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με εξιδρωματική PE[!] και ασθενών με διϊδρωματική PE[!] 2. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με PE[!] λόγω καρκίνου πνεύμονα και ασθενών με εξιδρωματική PE[!] 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή ** • Συγκρισιμότητα - • Καταληκτικό σημείο *** <p>Σύνολο Χαμηλής ποιότητας</p>

Lim και συν., 2000 (Κορέα)	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	28 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE [!] μεταξύ ασθενών με MPE [∇] και ασθενών με φυματιώδη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα ** • Καταληκτικό σημείο ***
<i>Σύνολο</i> Υψηλής ποιότητας					
Ishimoto και συν., 2002 (Ιαπωνία)	Προοπτική μελέτη κοόρτης	40 ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Λήψη δείγματος αίματος • Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE [!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με MPE [∇] και ασθενών BPE [◊]	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα - • Καταληκτικό σημείο ***
<i>Σύνολο</i> Χαμηλής ποιότητας					

Momi και
συν., 2002
(Ιαπωνία)

Μελέτη κοόρτης

127 ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με: MPE[!], PE[!] λόγω καρδιακής ανεπάρκειας, λοιμώδη PE[!] και φυματιώδη PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα *
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Hamed και
συν., 2004
(Αίγυπτος)

Μελέτη
ασθενών-
μαρτύρων

30 ασθενείς με
εξιδρωματική PE[!] και
20 μάρτυρες (10
υγιείς, 10 με PE[!] λόγω
καρδιακής
ανεπάρκειας)

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών και μαρτύρων

- Επιλογή **
- Συγκρισιμότητα *
- Καταληκτικό σημείο **

Σύνολο
Χαμηλής ποιότητας

Jin και συν.,
2004 (Νότια
Κορέα)

Μελέτη κοόρτης

83 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με: MPE^v, BPE[◊] και φυματιώδη PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα **
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Sack και συν.,
2005 (Κίνα)

Μελέτη κοόρτης

214 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με: PE[!] λόγω καρκίνου πνεύμονα, PE[!] λόγω άλλων κακοηθειών, φυματιώδη PE[!], λοιμώδη PE[!], PE[!] λόγω καρδιακής ανεπάρκειας

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα **
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Daniil και συν., 2007 (Ελλάδα)

Προοπτική μελέτη κοόρτης

72 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με: MPE[∇], φυματιώδη PE[!] και λοιμώδη PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα -
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Χαμηλής ποιότητας

Shu και συν., 2007 (Κίνα)

Προοπτική μελέτη κοόρτης

81 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με MPE[∇] και ασθενών BPE[◊]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα **
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Tomimoto και
συν., 2007
(Ιαπωνία)

Μελέτη κοόρτης

42 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA[◇] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με: PE[!] λόγω καρκίνου πνεύμονα, PE[!] λόγω άλλων κακοηθειών, φυματιώδη PE[!], και PE[!] λόγω καρδιακής ανεπάρκειας

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα -
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Χαμηλής ποιότητας

Xue και συν.,
2007 (Κίνα)

Μελέτη κοόρτης

87 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA[◇] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με MPE[↓] και φυματιώδη PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα -
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Χαμηλής ποιότητας

Duysinx και
συν., 2008
(Βέλγιο)

Μελέτη κοόρτης

106 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με MPE^v και BPE^α

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα *
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο

Υψηλής ποιότητας

Economidou
και συν., 2008
(Ελλάδα)

Μελέτη κοόρτης

67 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Λήψη δείγματος αίματος
- Χρήση ELISA[◊] για μέτρηση VEGF^x

1. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με εξιδρωματική PE[!] και PE[!] λόγω καρδιακής αιτιολογίας
2. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με: MPE^v, λοιμώδη PE[!] και αδιευκρίνιστης αιτιολογίας PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα -
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο

Χαμηλής ποιότητας

Zhu και συν.,
2009 (Κίνα)

Μελέτη κοόρτης

126 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA^δ για μέτρηση VEGF^x

Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με MPE[✓] και BPE^α

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα *
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Fiorelli και
συν., 2010
(Ιταλία)

Μελέτη κοόρτης

79 ασθενείς με
ασθενείς με
πρωτοεμφανιζόμενη
PE[!]

- Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση
- Χρήση ELISA^δ για μέτρηση VEGF^x

1. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με εξιδρωματική PE[!] και ασθενών με διϊδρωματική PE[!]
2. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με MPE[✓] και ασθενών με λοιπών αιτιολογιών εξιδρωματική PE[!]

- Επιλογή ****
- Συγκρισιμότητα **
- Καταληκτικό σημείο ***

Σύνολο
Υψηλής ποιότητας

Hirayama και συν., 2010 (Ιαπωνία)	Μελέτη κοόρτης	91 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Λήψη δείγματος αίματος • Χρήση ELISA^o για μέτρηση VEGF^x 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Σύγκριση επιπέδων VEGF^x στο PE[!] μεταξύ ασθενών με: MPE^v, BPE^o και PE[!] λόγω κακοήθους μεσοθηλιώματος 2. Συσχέτιση μεταξύ επιπέδων VEGF^x στο PE[!] και στο πλάσμα των ασθενών με PE[!] λόγω κακοήθους μεσοθηλιώματος 	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα ** • Καταληκτικό σημείο ***
<p>Σύνολο Υψηλής ποιότητας</p>					
Qian και συν., 2012 (Κίνα)	Μελέτη κοόρτης	103 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Λήψη δείγματος αίματος • Χρήση ELISA^o για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE [!] και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με MPE ^v και φυματιώδη PE [!]	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα ** • Καταληκτικό σημείο ***
<p>Σύνολο Υψηλής ποιότητας</p>					

Zhang και συν., 2012 (Κίνα)	Μελέτη κοόρτης	102 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Λήψη δείγματος αίματος • Χρήση ELISA^ο για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE ¹ και στο πλάσμα μεταξύ ασθενών με MPE ^ν και BPE ^ο	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα - • Καταληκτικό σημείο *** <p>Σύνολο Χαμηλής ποιότητας</p>
Lieser και συν., 2013 (Η.Π.Α.)	Μελέτη κοόρτης	19 ασθενείς με ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη PE ¹	<ul style="list-style-type: none"> • Διαγνωστική υπεζωκοτική παρακέντηση • Χρήση ELISA^ο για μέτρηση VEGF^x 	Σύγκριση επιπέδων VEGF ^x στο PE ¹ μεταξύ ασθενών με MPE ^ν και BPE ^ο	<ul style="list-style-type: none"> • Επιλογή **** • Συγκρισιμότητα - • Καταληκτικό σημείο *** <p>Σύνολο Χαμηλής ποιότητας</p>

¹PE: pleural effusion=υπεζωκοτικό υγρό/συλλογή, ^οELISA: enzyme-linked immunosorbent assay, ^xVEGF: vascular endothelial growth factor= αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας, ^νMPE: malignant pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας, ^οBPE: benign pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας

3.3 Μετα-ανάλυση

Δύο στατιστικές μέθοδοι χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό συγκεντρωτικού αποτελέσματος όταν τα δεδομένα των μελετών είναι συνεχή: η μέση διαφορά (mean difference, MD) και η SMD.²⁶ Αμφότερες απαιτούν για τον υπολογισμό τους τις M και τις SD από τις μελέτες που θα συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση. Η διάμεσος μπορεί να είναι πολύ κοντά στη M μόνο όταν τα δεδομένα είναι παραμετρικά και μόνο τότε, υπό προϋποθέσεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί απευθείας σε μετα-ανάλυση. Παρ'όλα αυτά, στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, η διάμεσος χρησιμοποιείται στις μελέτες επειδή τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και κατά συνέπεια είναι τελείως διαφορετική από τη M. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα η διάμεσος σε αυτές τις περιπτώσεις να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη μετα-ανάλυση. Σύμφωνα με τα παραπάνω από τη μαθηματική σύνθεση των δεδομένων αποκλείστηκαν οκτώ μελέτες, διότι η τιμή του VEGF σε κάθε ομάδα ασθενών παρουσιαζόταν με τη διάμεσο καθότι τα δεδομένα τους δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή.^{17,29,31,32,38,40,42,46}

Όπως ήδη αναφέρθηκε για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης έγινε σύγκριση των επιπέδων του VEGF μεταξύ ασθενών με MPE και ασθενών με BPE, ενώ στις μελέτες που υπήρχαν περισσότερες ομάδες αυτές συμπτύχθηκαν κατάλληλα. Με βάση τα δεδομένα των μελετών στην ομάδα ασθενών με MPE συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με PE λόγω: καρκίνου πνεύμονα, κακοήθους μεσοθωκώματος ή άλλης κακοήθειας πρωτοπαθούς ή μεταστατικής. Στην ομάδα των ασθενών με BPE συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με PE λόγω: καρδιακής ανεπάρκειας, λοίμωξης, φυματίωσης ή ηπατικής κίρρωσης.

3.3.1 Επίπεδα VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό

Έντεκα από τις 20 μελέτες, με συνολικό αριθμό 1.126 ασθενών, κρίθηκαν κατάλληλες για μαθηματική σύνθεση των αποτελεσμάτων τους.^{21,33-37,39,41,43,44,45} Μία μελέτη αποκλείστηκε, διότι δεν παρείχε αριθμητικά δεδομένα για την ομάδα ασθενών με PE (pleural effusion, PE) κακοήθους αιτιολογίας εξαιρουμένου του καρκίνου του πνεύμονα.³⁰ Όλες οι μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή των επιπέδων του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με MPE, πλην μίας.³⁶ Τα ευρήματά τους αναφέρονται στον **Πίνακα 4**.

Τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με MPE ήταν αυξημένα κατά 1,93 ng/ml συγκριτικά με τους ασθενείς με BPE (95% CI: 1,32-2,54, Q 173, df(Q):10, I² 94,2%, P<0,05) (**Εικόνα 10**).

Πίνακας 4. Δεδομένα των μελετών που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση και συνέκριναν τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό μεταξύ των ομάδων των ασθενών.

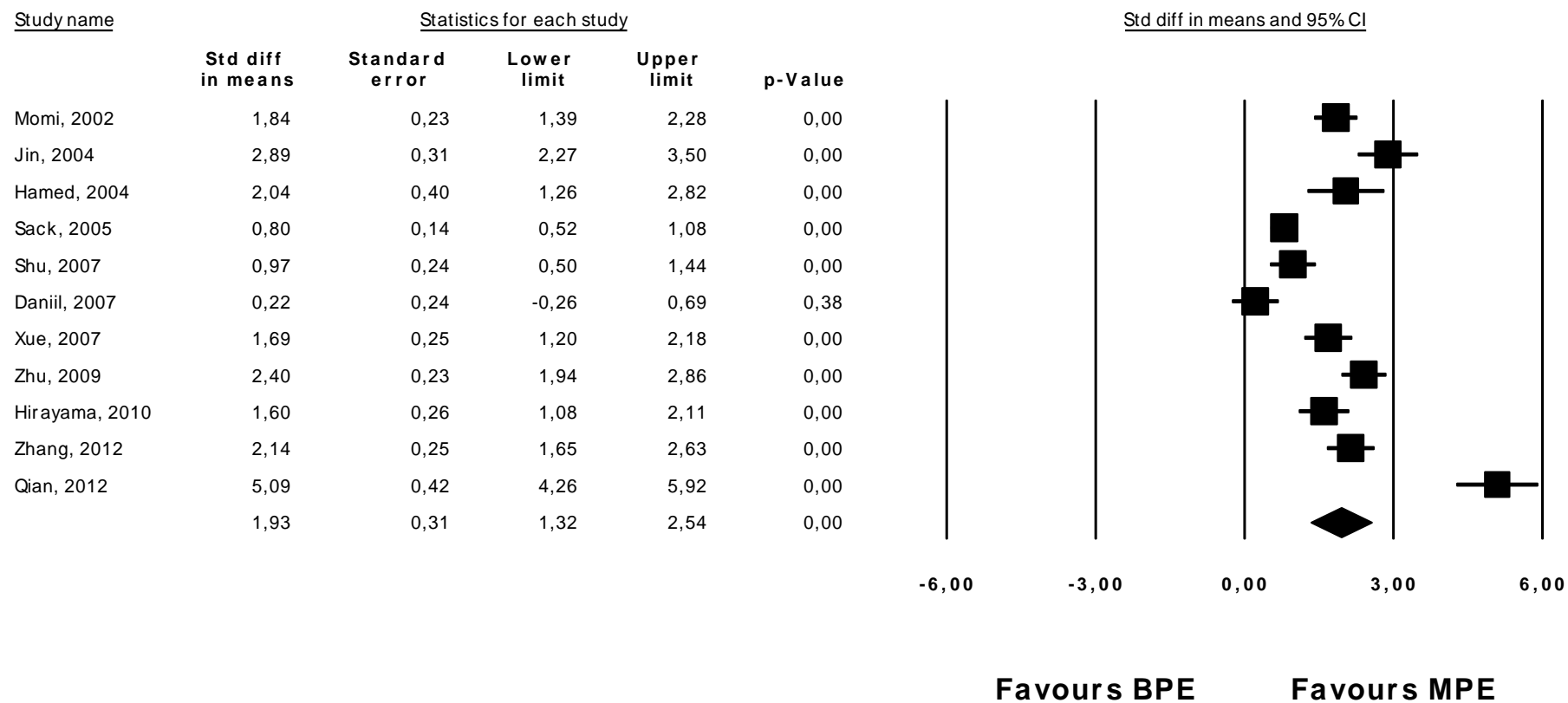
Μελέτη	MPE ^ν Αριθμός ασθενών VEGF [×] PE [!] (ng/ml) ¹	BPE ^ο Αριθμός ασθενών VEGF [×] PE [!] (ng/ml) ¹
Momi και συν.	n=38 2.01±1.30	n=89 0.5±0.5
Jin και συν.	n=40 2.6±0.72	n=43 0.72±0.58
Hamed και συν.	n=15 1.28±0.28	n=25 0.53±0.41
Sack και συν.	n=96 2.28±2.8	n=118 0.64±1.12
Shu και συν.	n=32 1.36±1.49	n=49 0.42±0.32
Daniil και συν.	n=45 1.26±1.26	n=27 1.01±0.97
Xue και συν.	n=42 1.14±0.32	n=45 0.68±0.22
Zhu και συν.	n=62 3.71±1.65	n=64 0.86±0.37
Hirayama και συν.	n=66 4.43±2.27	n=25 1.17±1.21
Zhang και συν.	n=52 0.36±0.13	n=50 0.12±0.09
Qian και συν.	n=79 6.3±1.14	n=24 1.13±0.35

¹Τα επίπεδα του VEGF παρουσιάζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση

[×]VEGF: vascular endothelial growth factor= αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας,

^νMPE: malignant pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας, ^οBPE: benign pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας, [!]PE: pleural effusion=υπεζωκοτικό υγρό/συλλογή

Εικόνα 10. Τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference) μεταξύ των επιπέδων VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με MPE και ασθενών με BPE.



MPE: malignant pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας, BPE: benign pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας

3.3.2 Επίπεδα VEGF στο πλάσμα

Επτά από τις 20 μελέτες, με συνολικό αριθμό 750 ασθενών, κρίθηκαν κατάλληλες για μαθηματική σύνθεση των αποτελεσμάτων τους.^{21,33-35,37,44,45} Μία μελέτη αποκλείστηκε, διότι τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα αφορούσαν μόνο τους ασθενείς με PE λόγω κακοήθους μεσοθηλιώματος.⁴³ Όλες οι μελέτες έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή των επιπέδων του VEGF στο πλάσμα ασθενών με MPE, πλην μίας.³⁵ Τα ευρήματά τους αναφέρονται στον **Πίνακα 5**.

Τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα των ασθενών με MPE ήταν αυξημένα κατά 1,90 ng/ml συγκριτικά με τους ασθενείς με BPE (95% CI: 0,93-2,88, Q 182, df(Q):6, I² 96,7%, P<0,05) (**Εικόνα 11**).

Πίνακας 5. Δεδομένα των μελετών που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση και συνέκριναν τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα μεταξύ των ομάδων των ασθενών.

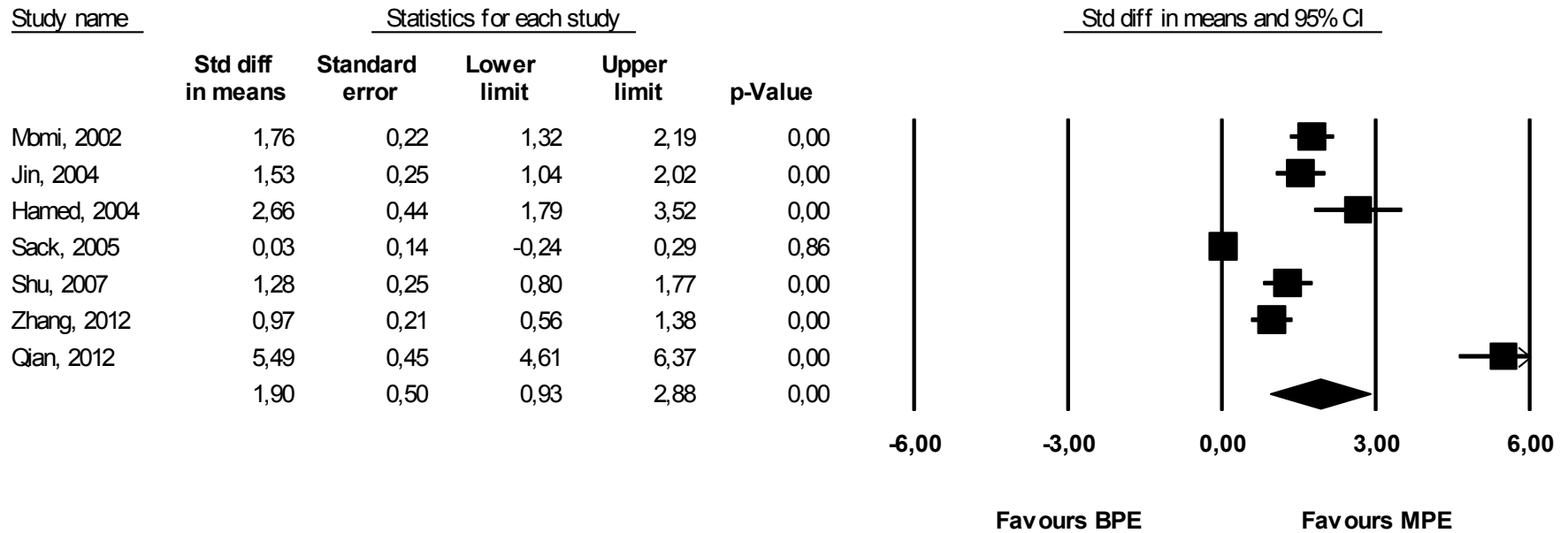
Μελέτη	MPE ^ν Αριθμός ασθενών VEGF ^κ PI ^ι (ng/ml) ¹	BPE ^δ Αριθμός ασθενών VEGF ^κ PI ^ι (ng/ml) ¹
Momi και συν.	n=38 1.19±0.73	n=89 0.34±0.33
Jin και συν.	n=40 1.64±0.62	n=43 0.78±0.50
Hamed και συν.	n=15 1.02±0.24	n=25 0.52±0.15
Sack και συν.	n=96 0.46±0.37	n=118 0.45±0.42
Shu και συν.	n=32 0.65±0.53	n=49 0.14±0.28
Zhang και συν.	n=52 0.14±0.12	n=50 0.05±0.05
Qian και συν.	n=79 0.16±0.02	n=24 0.06±0.01

¹Τα επίπεδα του VEGF παρουσιάζονται ως μέση τιμή±τυπική απόκλιση

^κVEGF: vascular endothelial growth factor= αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας,

^νMPE: malignant pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας, ^δBPE: benign pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας, ^ιPI: plasma=πλάσμα

Εικόνα 11. Τυποποιημένη μέση διαφορά (standardized mean difference) μεταξύ των επιπέδων VEGF στο πλάσμα ασθενών με MPE και ασθενών με BPE.



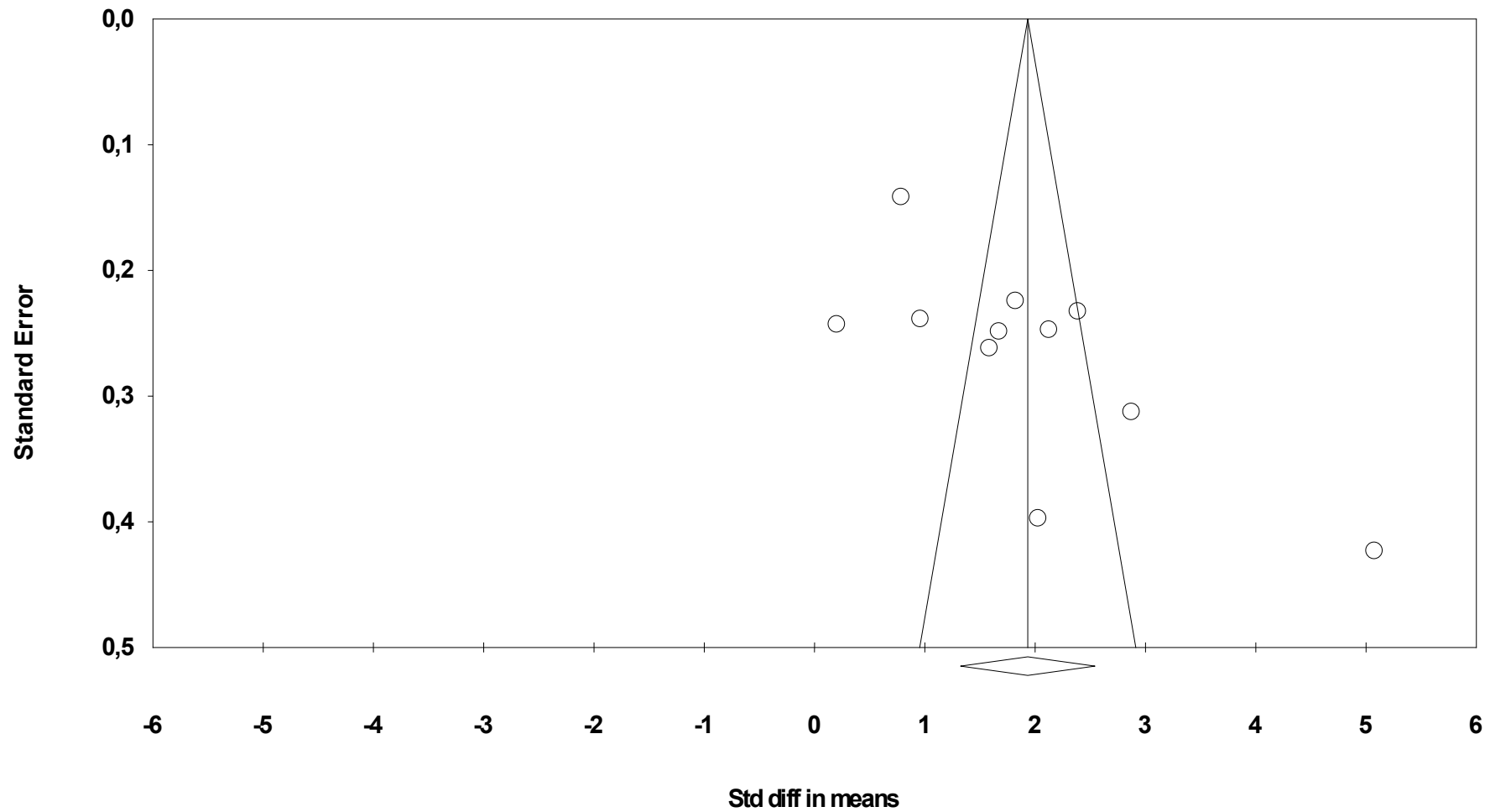
MPE: malignant pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή κακοήθους αιτιολογίας, BPE: benign pleural effusion= υπεζωκοτική συλλογή καλοήθους αιτιολογίας

3.4 Σφάλμα δημοσίευσης

Σε απουσία ασυμμετρίας θα αναμένονταν οι μελέτες να είναι συμμετρικά κατανομημένες γύρω από την SMD. Αντίθετα σε παρουσία σφάλματος δημοσίευσης, αναμένεται κάποια συμμετρία στην κορυφή του διαγράμματος, ενώ λίγες ή αρκετές μελέτες αναμένεται να λείπουν από τη μεσότητα ή τη βάση του διαγράμματος αντίστοιχα. Στη μελέτη μας, το «διάγραμμα-χωνί» έδειξε ασυμμετρία ευνοώντας μια θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλών επιπέδων VEGF υπεζωκοτικού υγρού, αλλά και πλάσματος και ύπαρξης MPE (Εικόνες 12, 13). Το Egger's τεστ επιβεβαίωσε αυτή την ασυμμετρία ($P < 0,05$ και στις δύο περιπτώσεις).

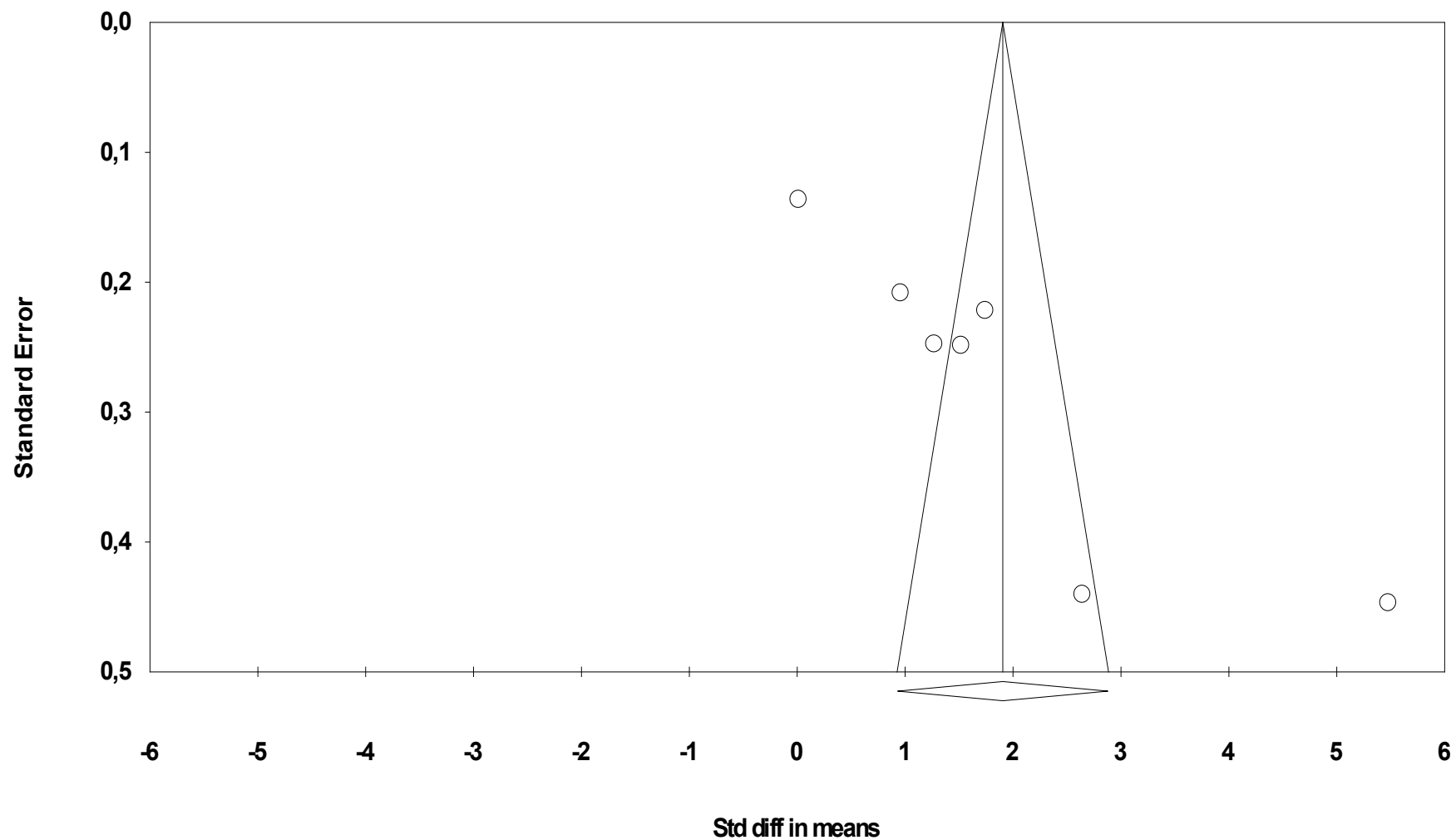
Παρόλα αυτά ο αριθμός των επιπρόσθετων μελετών που θα απαιτούνταν προκειμένου να αλλάξει το αποτέλεσμα της μετα-ανάλυσης, σύμφωνα με τη μέθοδο Rosenthal's fail-safe N, ήταν 1.522 για την ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού και 459 για το πλάσμα. Κατά συνέπεια, είναι εξαιρετικά απίθανο ότι τόσο μεγάλοι αριθμοί μελετών να μην έχουν ανευρεθεί κατά το στάδιο της αναζήτησης της βιβλιογραφίας. Τέλος, η εφαρμογή της μεθόδου Duval and Tweedie's Trim and Fill, μας εξασφάλισε «αμερόληπτα αποτελέσματα» τα οποία όμως ήταν ίδια με την κύρια ανάλυσή μας.

Funnel Plot of Standard Error by Std diff in means



Εικόνα 12. «Διάγραμμα-χωνί» για τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό.

Funnel Plot of Standard Error by Std diff in means



Εικόνα 13. «Διάγραμμα-χωνί» για τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα.

4. Συζήτηση

Οι PE είναι σχετικά συχνές στην καθημερινή κλινική πράξη. Υπολογίζεται ότι 1.5 εκατομμύριο ασθενείς παρουσιάζονται με PE κάθε έτος στις Η.Π.Α.¹⁰ Η ανεύρεση της αιτιολογίας των συλλογών απαιτεί το συνδυασμό διαφορετικών στρατηγικών όπως κλινικό ιστορικό/εξέταση, ανάλυση υπεζωκοτικού υγρού και αρκετές φορές πιο επεμβατικές τεχνικές όπως βιοψία υπεζωκότα. Παρ'όλα αυτά, σε αρκετές περιπτώσεις η διάγνωση παραμένει δυσχερής. Χαρακτηριστικά η εφαρμογή των κριτηρίων Light κατά τη βιοχημική ανάλυση του υπεζωκοτικού υγρού ταξινομεί εσφαλμένα τις διϊδρωματικές συλλογές σε εξιδρωματικές στο ¼ των περιπτώσεων.¹⁰ Τέτοιες εσφαλμένες διαγνώσεις οδηγούν στον ακατάλληλο χειρισμό αυτών των ασθενών προχωρώντας είτε σε πιο επεμβατικές τεχνικές είτε σε λανθασμένες θεραπευτικές παρεμβάσεις, με αποτέλεσμα αύξηση της νοσηρότητας και του κόστους της υγειονομικής περίθαλψης.¹⁰ Κατά συνέπεια η ανάπτυξη εργαστηριακών δοκιμασιών με υψηλότερη διαγνωστική ακρίβεια μπορεί να συμβάλει στη μείωση της νοσηρότητας και στη βελτίωση της σχέσης κόστους-οφέλους για τη διάγνωση των PE.

Αρκετά επίπεδα βιοδεικτών φαίνεται ότι διαφέρουν μεταξύ των ποικίλων αιτιών PE. Η μέτρηση του NT-proBNP στο υπεζωκοτικό υγρό, αλλά και στο πλάσμα, μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση καρδιακής ανεπάρκειας ως αιτίου της συλλογής και κατά συνέπεια στην αποφυγή περαιτέρω επεμβατικών διαγνωστικών διαδικασιών.⁴⁷ Επιπρόσθετα η ADA είναι ένας πολλά υποσχόμενος δείκτης, με καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας για τη διάγνωση της φυματιώδους PE, ειδικά σε περιοχές με μέτριο ή υψηλό επιπολασμό φυματίωσης.⁴⁷ Η μεσοθηλίνη φαίνεται ότι μπορεί να αποτελέσει ένα συμπληρωματικό εργαλείο όχι μόνο για τη διάγνωση συλλογής λόγω κακοήθους μεσοθηλιώματος, αλλά και για την παρακολούθηση της πορείας της νόσου και της ανταπόκρισης στη θεραπεία.⁴⁷ Τέλος, οι Liang et al., στη διαγνωστική τους μετα-ανάλυση βρήκαν ότι οι καρκινικοί δείκτες CA 15-3, CA 19-9 and CYFRA 21-1 είχαν υψηλή ειδικότητα αλλά χαμηλή ευαισθησία για τη διαφοροδιάγνωση των MPE, ενώ ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων δεικτών φάνηκε ότι αύξανε την ευαισθησία.⁴⁸

Αναφορικά με τον VEGF, ήδη από τα τέλη της δεκαετίας του '90, φάνηκε ότι τα επίπεδά του στο υπεζωκοτικό υγρό έχουν διακυμάνσεις ανάλογα με την αίτια της PE.^{18,29,30} Οι Thickett και συν. κατέληξαν στο ότι τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με MPE είναι σημαντικά πιο αυξημένα συγκριτικά με των ασθενών με BPE.²⁹ Συγκεκριμένα οι Cheng και συν. έδειξαν ότι τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με MPE ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα από ότι των ασθενών με PE μετά από αορτοστεφανιαία παράκαμψη, τα οποία με τη σειρά τους ήταν υψηλότερα συγκριτικά με των ασθενών με PE λόγω καρδιακής ανεπάρκειας.¹⁸ Ενδιαφέρον εύρημα σε αυτή την πρόιμη μελέτη ήταν ότι τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με λοιμώδη

PE είχαν μεγάλες διακυμάνσεις, ενώ ουσιαστικά υπήρχε και σημαντική αλληλοεπικάλυψη των τιμών του VEGF μεταξύ των διαφόρων ομάδων ασθενών.¹⁸

Στις μελέτες που ακολούθησαν τα ευρήματα ήταν παρόμοια. Φαίνεται ότι τα επίπεδα του VEGF είναι αυξημένα στο υπεζωκοτικό υγρό ασθενών με MPE αλλά και BPE, ενώ η αύξηση αυτή είναι περισσότερο έκδηλη στην ομάδα των MPE.^{31,38,40,42} Σε αντίστοιχα αποτελέσματα κατέληξαν και οι μελέτες που ερευνήσαν τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα ασθενών με PE.^{21,32,33-35,37,44,45} Πρόσφατη μετα-ανάλυση κατέδειξε μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα (0,75 και 0,72 αντίστοιχα) του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό ως εργαλείου για τη διάγνωση των MPE, με αποτέλεσμα αυτός να μην μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί του παρόντος ως μοναδικός δείκτης για τη διάγνωση των MPE.⁴⁹

Παρ'όλα αυτά τα μέχρι τώρα δεδομένα δείχνουν ότι ο VEGF θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για διαφοροδιαγνωστικούς σκοπούς στους ασθενείς με πρωτοεμφανιζόμενη, αδιάγνωστη PE. Προκειμένου να συνοψίσουμε αυτά τα δεδομένα και να δοθεί μια έγκυρη απάντηση προχωρήσαμε στη διενέργεια της παρούσας μελέτης χρησιμοποιώντας τις τεχνικές της συστηματικής ανασκόπησης και μετα-ανάλυσης. Η συστηματική ανασκόπηση κατέληξε στην ανεύρεση 20 μελετών που διενεργήθηκαν από ανεξάρτητους μελετητές σε διάστημα 15 ετών (1999-2013). Στο σύνολο των μελετών τα αυξημένα επίπεδα του VEGF είτε στο υπεζωκοτικό υγρό είτε στο πλάσμα ασθενών με PE συνηγορούσαν υπέρ ύπαρξης κακοήθειας (πρωτοπαθούς ή μεταστατικής). Προχωρήσαμε σε μαθηματική σύνθεση των αποτελεσμάτων των μελετών προκειμένου να καταλήξουμε σε ασφαλή συμπεράσματα, αλλά και να δούμε τους περιορισμούς και τις ελλείψεις που υπάρχουν. Η μετα-ανάλυση έδειξε ότι οι MPE συνδέονται με σαφή υπεροχή των επιπέδων του VEGF τόσο στο υπεζωκοτικό υγρό όσο και στο πλάσμα. Όπως προαναφέρθηκε έχει ήδη διενεργηθεί διαγνωστική μετα-ανάλυση για την εξακρίβωση της ευαισθησίας και της ειδικότητας του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό.⁴⁹ Δυστυχώς δεν ήταν εφικτή η διενέργεια αντίστοιχης διαγνωστικής μετα-ανάλυσης για τα επίπεδα του VEGF στο πλάσμα, καθώς μόνο 2 μελέτες περιείχαν δεδομένα για την ευαισθησία και την ειδικότητα του δείκτη.^{37,45}

Η γενίκευση, βέβαια των αποτελεσμάτων της μελέτης χωρίς να ληφθούν υπ'όψιν οι υφιστάμενοι περιορισμοί ενέχει κινδύνους. Κατ'αρχήν το μέγεθος του δείγματος στις υπάρχουσες μελέτες είναι μικρό, ενώ η επιλογή του στην πλειοψηφία των μελετών δεν έγινε με τυχαία δειγματοληψία. Πιο συγκεκριμένα ασθενείς με PE που εμφανιζόταν διαδοχικά σε μονάδες υγείας συμπεριλαμβάνονταν στις μελέτες, ενώ τα κριτήρια για την επιλογή του τελικού μεγέθους του δείγματος καθώς και της διάρκειας της μελέτης δεν καθοριζόταν σαφώς στη μεθοδολογία τους. Το δειγματοληπτικό πλαίσιο του πληθυσμού από τον οποίο προέρχονταν τα δείγματα της μελετών δεν ήταν επαρκώς καθορισμένα και απλά επιλέγονταν ορισμένες παρατηρήσεις. Η επιλογή ενός δείγματος αντιπροσωπευτικού του πληθυσμού από τον οποίο προέρχεται επιτυγχάνεται μέσω της τυχαίας επιλογής των παρατηρήσεων που συνιστούν το δείγμα και μόνο με αυτόν τον τρόπο είναι δυνατή η

γενίκευση των αποτελεσμάτων της μελέτης στον πληθυσμό. Κατά συνέπεια, στις παρούσες μελέτες η επιλογή μη αντιπροσωπευτικού δείγματος έχει ως αποτέλεσμα την απουσία εξωτερικής εγκυρότητας, οπότε εξ'ορισμού δεν είναι δυνατή η γενίκευση των αποτελεσμάτων τους στον πληθυσμό από τον οποίο προέρχεται το δείγμα.⁵⁰

Επιπρόσθετα, οι συγχυτικοί παράγοντες είναι συστηματικά σφάλματα που μπορούν, εφόσον διαπιστωθούν, να εξουδετερωθούν (ή ελεγχθούν) κατά την ανάλυση των δεδομένων. Όμως στις μισές μελέτες διαπιστώθηκε απουσία ελέγχου διαφόρων συγχυτικών παραγόντων, γεγονός που αναπόφευκτα μείωσε την ποιότητά τους. Περαιτέρω περιορισμό έθεσε το γεγονός ότι προς το παρόν δεν υπάρχουν καθορισμένες τιμές-όρια για τα επίπεδα του VEGF. Κατά συνέπεια διαφορετικές μελέτες είχαν διαφορετικό κατώφλι για το δείκτη, ενώ οι τιμές του εμφάνιζαν σημαντικές διακυμάνσεις. Για παράδειγμα στις μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση οι μέσες τιμές του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό των ασθενών με MPE και BPE κυμαίνονταν από 0,36 έως 6,3 ng/ml και 0,12 έως 1,17 ng/ml αντίστοιχα. Στο πλάσμα οι τιμές στους ασθενείς με MPE και BPE κυμαίνονταν από 0,14 έως 1,64 ng/ml και από 0,05 έως 0,78 ng/ml αντίστοιχα. Επίσης η απουσία καθορισμένων τιμών είχε σαν αποτέλεσμα τη σημαντική αλληλοεπικάλυψη στις τιμές του VEGF μεταξύ των διαφορετικών ομάδων των ασθενών. Οι παραπάνω περιορισμοί και ιδιαίτερα τα ευρεία όρια του VEGF είναι οι κύριοι παράγοντες τις σημαντικής ετερογένειας που παρατηρήθηκε κατά τη μαθηματική σύνθεση των αποτελεσμάτων. Τέλος υπήρξαν ενδείξεις σφάλματος δημοσίευσης στη μελέτη μας, όμως όπως αποδείχθηκε ακόμα και η απουσία του δε θα άλλαζε σημαντικά το συγκεντρωτικό αποτέλεσμα.

Παρ'όλους τους περιορισμούς της, η παρούσα μελέτη αποτελεί τη μόνη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των υπαρχουσών μελετών στη διεθνή βιβλιογραφία στο συγκεκριμένο πεδίο. Τα αποτελέσματά της μπορεί να έχουν σημαντικές κλινικές προεκτάσεις. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι ο VEGF θα μπορούσε να αποτελέσει ένα χρήσιμο δείκτη διαφοροδιάγνωσης μεταξύ των ασθενών με MPE και BPE. Αυτό θα οδηγούσε σε καλύτερο χειρισμό των ασθενών και πιθανόν αποφυγή περισσότερων επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων. Ο ρόλος του VEGF φυσικά δε θα περιοριζόταν στις νοσοκομειακές μονάδες. Είναι σαφές ότι σε πρωτοβάθμιο επίπεδο η υπεζωκοτική παρακέντηση είναι ανέφικτη και κατά συνέπεια οι ασθενείς στους οποίους η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί από το ιστορικό, την κλινική εξέταση και την ακτινογραφία θώρακος παραπέμπονται σε δευτεροβάθμιες δομές. Για αυτό το λόγο καθοριστική είναι η διαπίστωση ότι στη διαφοροδιάγνωση των PE μπορούν να συνεισφέρουν όχι μόνο τα επίπεδα του VEGF στο υπεζωκοτικό υγρό, αλλά και στο πλάσμα. Κατά συνέπεια η ανάπτυξη ενός βιοδείκτη, ελάχιστα επεμβατικού, ο οποίος με ποσότητα φλεβικού αίματος και μόνο θα έδινε μια σημαντική κατεύθυνση στη διαχείριση του ασθενούς είναι μείζονος σημασίας. Επομένως η συνεισφορά του VEGF θα μπορούσε να είναι ανεκτίμητη, ακόμα και σε επίπεδο ΠΦΥ, μειώνοντας τις επείγουσες παραπομπές στο νοσοκομείο και βελτιώνοντας την ποιότητα των

παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Ένα άλλο σημείο που φωτίστηκε μέσω της μελέτης μας είναι ο σχετικά μικρός αριθμός μελετών που υπάρχουν στη διεθνή βιβλιογραφία για το ρόλο του VEGF στη διαφοροδιάγνωση των PE. Όπως αποδείχθηκε μόνο 20 μελέτες στο συγκεκριμένο τομέα έχουν δημοσιευθεί τα τελευταία 15 έτη.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι ο VEGF αποτελεί έναν πολλά υποσχόμενο βιοδείκτη για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ MPE και BPE. Παρ'όλα αυτά απαιτείται περαιτέρω έρευνα προς αυτή την κατεύθυνση. Κατά συνέπεια, τα αποτελέσματα της μελέτης μας θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως βάση για τη διεξαγωγή μελλοντικών μελετών στο συγκεκριμένο τομέα.

Βιβλιογραφία

1. Moore KL. Κλινική Ανατομία, 3^η Έκδοση, 1^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης, 1998:80-83.
2. Seaton A, Seaton D, Gordon LA. Νοσήματα του αναπνευστικού, 5^η Έκδοση, 2^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2000:1227-35.
3. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison Εσωτερική Παθολογία, 17^η Έκδοση, 2^{ος} Τόμος, Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Παρισιάνου, 2010:1662-63.
4. BTS Pleural Disease Guideline 2010, A Quick Reference Guide. Ημερομηνία πρόσβασης 20/07/2015 από: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/clinical-information/pleural-disease/pleural-disease-guidelines-2010/pleural-disease-guideline-quick-reference-guide/>.
5. Porcel JM, Light RW. Diagnostic approach to pleural effusion in adults. Am Fam Physician. 2006, 73(7):1211-20.
6. Kopicinovic LM, Culej J. Pleural, peritoneal and pericardial effusions - a biochemical approach. Biochem Med. 2014, 24(1):123-37.
7. Chen S, Wang Y, An L, Fei ZT, Li T. The diagnostic value of survivin in malignant pleural effusion: a meta-analysis. Clin Chim Acta. 2015, 441:142-7.
8. Porcel JM. Pleural fluid biomarkers: beyond the Light criteria. Clin Chest Med. 2013, 34(1):27-37.
9. McGrath EE, Warriner D, Anderson PB. The use of non-routine pleural fluid analysis in the diagnosis of pleural effusion. Respir Med. 2010, 104(8):1092-100.
10. Janda S, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. BMC Pulm Med. 2010, 10:58.
11. Porcel JM. Pearls and myths in pleural fluid analysis. Respiriology. 2011, 16(1):44-52.
12. Hassan T, Al-Alawi M, Chotirmall SH, McElvaney NG. Pleural fluid analysis: standstill or a work in progress? Pulm Med. 2012, 2012:716235.
13. Romero S, Fernandez C, Arriero JM, et al. CEA, CA 15-3 and CYFRA 21-1 in serum and pleural fluid of patients with pleural effusions. Eur Respir J. 1996, 9(1):17-23.
14. Zou MX, Zhou RR, Wu WJ, Zhang NJ, Liu WE, Fan XG. The use of pleural fluid procalcitonin and C-reactive protein in the diagnosis of parapneumonic pleural effusions: a systemic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2012, 30(9):1907-14.
15. Bradshaw M, Mansfield A, Peikert T. The role of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis, diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. Curr Oncol Rep. 2013, 15(3):207-16.

16. Kishiro I, Kato S, Fuse D, Yoshida T, Machida S, Kaneko N. Clinical significance of vascular endothelial growth factor in patients with primary lung cancer. *Respirology*. 2002, 7(2):93-8.
17. Economidou F, Antoniou KM, Tzanakis N, Sfiridaki K, Siafakas NM, Schiza SE. Angiogenic molecule Tie-2 and VEGF in the pathogenesis of pleural effusions. *Respir Med*. 2008, 102(5):774-9.
18. Cheng D, Lee YC, Rogers JT, et al. Vascular endothelial growth factor level correlates with transforming growth factor-beta isoform levels in pleural effusions. *Chest*. 2000, 118(6):1747-53.
19. Ruiz E, Aleman C, Alegre J, et al. Angiogenic factors and angiogenesis inhibitors in exudative pleural effusions. *Lung*. 2005, 183(3):185-95.
20. Cheng D, Rodriguez RM, Perkett EA, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid. *Chest*. 1999, 116(3):760-5.
21. Momi H, Matsuyama W, Inoue K, et al. Vascular endothelial growth factor and proinflammatory cytokines in pleural effusions. *Respir Med*. 2002, 96(10):817-22.
22. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001, 280(6):C1358-66.
23. Hong S, Tan M, Wang S, Luo S, Chen Y, Zhang L. Efficacy and safety of angiogenesis inhibitors in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015, 141(5):909-21.
24. Γαλάνης Π. Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26(6):826-841.
25. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT, Rothstein H. *Introduction to Meta-analysis*. United Kingdom, Ιατρικές Εκδόσεις Wiley, 2009.
26. Higgins JPT, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, United Kingdom, Ιατρικές Εκδόσεις Wiley, 2008.
27. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009, 62(10):1006-12.
28. GA Wells, B Shea, D O'Connell, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ημερομηνία πρόσβασης 12/07/2015 από: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
29. Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in inflammatory and malignant pleural effusions. *Thorax*. 1999, 54(8):707-10.
30. Yanagawa H, Takeuchi E, Suzuki Y, Ohmoto Y, Bando H, Sone S. Vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusion associated with lung cancer. *Cancer Immunol Immunother*. 1999, 48(7):396-400.

31. Lim SC, Jung SI, Kim YC, Park KO. Vascular endothelial growth factor in malignant and tuberculous pleural effusions. *J Korean Med Sci.* 2000, 15(3):279-83.
32. Ishimoto O, Saijo Y, Narumi K, et al. High level of vascular endothelial growth factor in hemorrhagic pleural effusion of cancer. *Oncology.* 2002, 63(1):70-5.
33. Hamed EA, El-Noweih AM, Mohamed AZ, Mahmoud A. Vasoactive mediators (VEGF and TNF-alpha) in patients with malignant and tuberculous pleural effusions. *Respirology.* 2004, 9(1):81-6.
34. Jin HY, Lee KS, Jin SM, Lee YC. Vascular endothelial growth factor correlates with matrix metalloproteinase-9 in the pleural effusion. *Respir Med.* 2004, 98(2):115-22.
35. Sack U, Hoffmann M, Zhao XJ, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural effusions of different origin. *Eur Respir J.* 2005, 25(4):600-4.
36. Daniil ZD, Zintzaras E, Kiropoulos T, et al. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters. *Eur Respir J.* 2007, 30(5):957-64.
37. Shu J, Sun G, Liu H, Liu J. Clinical utility of vascular endothelial growth factor in diagnosing malignant pleural effusions. *Acta Oncol.* 2007, 46(7):1004-11.
38. Tomimoto H, Yano S, Muguruma H, Kakiuchi S, Sone S. Levels of soluble vascular endothelial growth factor receptor 1 are elevated in the exudative pleural effusions. *J Med Invest.* 2007, 54(1-2):146-53.
39. Xue K, Xiong S, Xiong W. Clinical value of vascular endothelial growth factor combined with interferon-gamma in diagnosing malignant pleural effusion and tuberculous pleural effusion. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2007, 27(5):495-7.
40. Duysinx BC, Corhay JL, Hubin L, Nguyen D, Henket M, Louis R. Diagnostic value of interleukine-6, transforming growth factor-beta 1 and vascular endothelial growth factor in malignant pleural effusions. *Respir Med.* 2008, 102(12):1708-14.
41. Zhou WB, Bai M, Jin Y. Diagnostic value of vascular endothelial growth factor and endostatin in malignant pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009, 13(3):381-6.
42. Fiorelli A, Vicidomini G, Di Domenico M, et al. Vascular endothelial growth factor in pleural fluid for differential diagnosis of benign and malignant origin and its clinical applications. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011, 12(3):420-4.
43. Hirayama N, Tabata C, Tabata R, et al. Pleural effusion VEGF levels as a prognostic factor of malignant pleural mesothelioma. *Respir Med.* 2011, 105(1):137-42.
44. Qian Q, Zhan P, Sun WK, Zhang Y, Song Y, Yu LK. Vascular endothelial growth factor and soluble intercellular adhesion molecule-1 in lung adenocarcinoma with malignant pleural effusion: correlations with patient survival and pleural effusion control. *Neoplasma.* 2012, 59(4):433-9.

45. Zhang Y, Yu LK, Xia N. Evaluation of serum and pleural levels of endostatin and vascular epithelial growth factor in lung cancer patients with pleural effusion. *Asian Pac J Trop Med.* 2012, 5(3):239-42.
46. Lieser EA, Croghan GA, Nevala WK, Bradshaw MJ, Markovic SN, Mansfield AS. Up-regulation of pro-angiogenic factors and establishment of tolerance in malignant pleural effusions. *Lung Cancer.* 2013, 82(1):63-8.
47. Tung A, Bilaceroglu S, Porcel JM, Creaney J, Gary Lee YC. Biomarkers in Pleural Diseases. *US Respiratory Disease,* 2011, 7(1):26–31.
48. Liang QL, Shi HZ, Qin XJ, Liang XD, Jiang J, Yang HB. Diagnostic accuracy of tumour markers for malignant pleural effusion: a meta-analysis. *Thorax.* 2008, 63(1):35-41.
49. Shen YC, Liu MQ, Wan C, Chen L, Wang T, Wen FQ. Diagnostic accuracy of vascular endothelial growth factor for malignant pleural effusion: A meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2012, 3(6):1072-6.
50. Γαλάνης Π. Μεθοδολογία δειγματοληψίας στις επιδημιολογικές μελέτες. *Αρχαία Ελληνικής Ιατρικής* 2012, 29(5): 632-637.

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE CASE CONTROL STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE COHORT STUDIES

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____% (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement